



Programma nazionale
per le linee guida

DOCUMENTO D'INDIRIZZO

DOCUMENTO 7
marzo 2004

Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico



Ministero della Salute



Nota per gli utilizzatori

I documenti di indirizzo del Programma nazionale per le linee guida (PNLG) contengono sintesi critiche delle prove di efficacia, sicurezza e impatto degli interventi sanitari. Lo scopo è di mettere in grado amministratori e operatori sanitari di compiere scelte appropriate su presidi preventivi, terapie farmacologiche, procedure diagnostiche, cliniche e organizzative.

I documenti di indirizzo si differenziano dalle linee guida in quanto non contengono raccomandazioni graduate sulla forza delle prove, ma suggerimenti per l'attuazione di interventi che devono essere valutati nel contesto decisionale locale.

Questi documenti vengono prodotti in alternativa alle linee guida nei casi in cui si verifichino una o più delle seguenti condizioni:

- le prove disponibili sono scarse;
- le prove disponibili sono di qualità variabile;
- vi è notevole incertezza sui criteri applicativi degli interventi;
- la realtà sanitaria analizzata presenta caratteristiche epidemiologiche, geografiche o socioeconomiche fortemente eterogenee.

PNLG5

Diagnosi e terapia
del carcinoma ovarico

DOCUMENTO D'INDIRIZZO

Data di pubblicazione: marzo 2004

Data di aggiornamento: entro il 2007

Redazione
Monica Oldani, Zadig, Milano

Progetto grafico
Chiara Gatelli

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

Presentazione

Negli ultimi vent'anni si è avuto un aumento considerevole dell'informazione scientifica nel campo dell'oncologia ginecologica. Non è quindi sorprendente che il clinico abbia avuto e abbia difficoltà a seguire il ritmo dei progressi. Da ciò la necessità di avere una conoscenza dei dati significativi in forma sintetica.

Questo documento di indirizzo, elaborato in accordo con la metodologia adottata dal Programma nazionale per le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità, soddisfa tali requisiti. Il documento è stato redatto da un gruppo multidisciplinare di esperti che, sulla base delle prove scientifiche disponibili, hanno formulato una serie di suggerimenti e raccomandazioni, spaziando dai test diagnostici per lo screening nella popolazione generale e nella popolazione a rischio alla diagnosi istopatologica, dalla gestione della massa pelvica alla chirurgia, dalla terapia adiuvante negli stadi precoci alla chemioterapia negli stadi avanzati, dal follow up al trattamento della recidiva fino a comprendere anche il counseling.

E' questo un testo informativo a cui rivolgersi per aggiornamento e guida operativa. Esso sarà utile a tutti coloro che vogliono aggiornarsi e sempre più qualificarsi nella loro pratica professionale.

Giuseppe De Palo

AUTORI

Roberto Angioli, Università Campus Biomedico, Roma

Pierluigi Benedetti Panici, Università Campus Biomedico, Roma

Umberto Bianchi, Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Università di Brescia

Nicoletta Colombo, Unità di Ginecologia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Florence Didier, Unità di Psiconcologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Serena Donati, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Daniele Eleuteri Serpieri, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università La Sapienza di Roma

Emilio Imparato, Struttura di Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Policlinico S.Matteo, Pavia

Tom Jefferson, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Bianca Martin Wedard, Anatomia Patologica, USL RMH, PO Marino (Roma)

Franco Odicino, Seconda Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili, Brescia

Sergio Pecorelli, Cattedra di Ginecologia Oncologica, Università di Brescia

Riccardo Ponzone, Cattedra di Ginecologia Oncologica, Università di Torino.

Piero Sismondi, Cattedra di Ginecologia Oncologica, Università di Torino

Saverio Tateo, Struttura di Ginecologia e Ostetricia - IRCCS Policlinico S.Matteo, Pavia

COMITATO DI REDAZIONE

Alfonso Mele, Tom Jefferson, Serena Donati, Elvira Bianco, Valeria Wenzel, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SOCIETA' SCIENTIFICHE RAPPRESENTATE

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) - Emilio Imparato

Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG) - Pierluigi Benedetti Panici

REFEREE

Salvatore De Masi, ASL 6, Livorno

Costantino Mangioni, AO San Gerardo, Monza

Francesco Raspagliesi, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Indice

Riassunto	pag.	7
Introduzione	»	9
Metodi	»	11
Capitolo 1. Screening e management della popolazione generale	»	13
Capitolo 2. Screening e management della popolazione a rischio	»	18
Capitolo 3. La diagnosi istopatologica dei carcinomi dell'ovaio	»	38
Capitolo 4. La gestione della massa pelvica	»	45
Capitolo 5. Il trattamento chirurgico	»	53
Capitolo 6. La terapia adiuvante negli stadi precoci	»	58
Capitolo 7. La chemioterapia degli stadi avanzati	»	62
Capitolo 8. Follow up e trattamento della recidiva	»	69
Capitolo 9. Counseling delle donne con tumore ovarico	»	74

LIVELLI DELLE PROVE DI EFFICACIA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Le definizioni dei tipi di prova di efficacia e la classificazione delle raccomandazioni usate in questa linea guida sono derivate dal manuale metodologico «Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica» prodotto nell'ambito del Programma nazionale linee guida (PNLG) e consultabile nel sito del PNLG (www.pnlg.it).

Livelli di prova

- I** = Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** = prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI** = prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in *consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida

Forza delle raccomandazioni

- A** = l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
- B** = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** = l'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** = si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Nella linea guida le raccomandazioni sono indicate su **fondo colorato** e riportano a sinistra il **grading** della rispettiva forza.

Nel presente documento, il livello di prova di studi randomizzati di disegno non adeguato è stato declassato dal II al III livello.

Riassunto

Il carcinoma ovarico è il sesto più diffuso cancro femminile a livello mondiale, ma rappresenta la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, verosimilmente a causa della tardività della diagnosi (circa due terzi dei casi vengono diagnosticati in stadi avanzati).

In Italia il tasso d'incidenza standardizzato relativo ai dati dei Registri Tumori negli anni 1993-1998 è pari a 13,5 per 100.000. Il carcinoma dell'ovaio causa circa 3.000 morti annue nel nostro paese e il tasso standardizzato di mortalità relativo all'anno 1998 era di 4,5 per 100.000 con forti variazioni per classi d'età.

Le prove di predittività delle procedure di *screening* del carcinoma dell'ovaio attualmente disponibili non sono numerose né sufficienti per giustificare la realizzazione di un programma organizzato di *screening* nella popolazione femminile generale. Nella popolazione a rischio la ricerca di una familiarità positiva sta assumendo importanza clinica, alla luce di nuove conoscenze. Una familiarità positiva per carcinoma ovarico in due o più parenti di primo grado e la presenza di mutazioni nei geni responsabili della sindrome del carcinoma ereditario della mammella/ovaio (HBOC) e del carcinoma colon-rettale non polipoide del retto (HNPCC) si associano a un alto rischio di sviluppare il carcinoma ovarico. Le donne ad alto rischio dovrebbero avere accesso a programmi di prevenzione e diagnosi precoce, poiché il valore predittivo positivo delle metodiche di *screening* per il carcinoma ovarico fra le pazienti ad alto rischio è maggiore. Sono necessari ulteriori ampi studi per determinare se le pazienti affette da carcinoma ovarico ereditario abbiano una prognosi migliore di quelle affette da carcinoma ovarico sporadico e se, quindi, richiedano un tipo di trattamento diverso.

Nonostante esista una notevole varietà di parametri clinici, di laboratorio e di diagnostica per immagini, nessuna combinazione di questi fattori può considerarsi accurata al 100% nel predire la presenza di un processo neoplastico maligno, in particolar modo nella diagnostica delle lesioni allo stadio iniziale. Di conseguenza, la maggior parte delle masse ovariche nelle donne in età postmenopausale richiederà una valutazione chirurgica.

Tutte le donne affette da tumore maligno epiteliale dell'ovaio devono essere sottoposte a una chirurgia che permetta non solo la completa asportazione della neoplasia macroscopicamente evidente, ma che consenta di ottenere informazioni anatomo-chirurgiche dettagliate. Queste hanno infatti dimostrato un significato predittivo utile alla selezione delle pazienti che possono beneficiare di uno specifico trattamento adiuvante.

Chiare indicazioni di stadiazione istologica e prognosi, usando strumenti sensibili quali la classificazione FIGO e TNM, sono essenziali. Le donne affette da neoplasia epiteliale maligna dell'ovaio allo stadio FIGO IA e IB e istologia favorevole (istotipi non a cellule chiare ben differenziati) non sembrano beneficiare di alcuna terapia adiuvante postchirurgica. In tale gruppo di pazienti, infatti, la sopravvivenza libera da malattia è così alta dopo sola chirurgia (>90% a 6 anni) da non rendere necessaria l'adozione di un trattamento adiuvante. Donne affette da neoplasie allo stadio FIGO IA e IB e istologia "sfavorevole" (istotipi scar-

samente differenziati o a cellule chiare), stadio Ic e stadio II, beneficiano di un trattamento chemioterapico adiuvante contenente platino. Quale sia il regime chemioterapico ottimale per questo gruppo di pazienti ad alto rischio di recidiva (circa del 25-45%) è tuttora oggetto di dibattito scientifico. Nella chemioterapia del carcinoma ovarico allo stadio avanzato la chemioterapia con platino, associato o meno al paclitaxel, è superiore a tutte le altre forme di chemioterapia. Nessuno dei regimi intraperitoneali finora testati in trial clinici può essere considerato uno standard terapeutico appropriato.

Per quanto riguarda il trattamento delle recidive, non esiste uno standard consigliabile per le pazienti con malattia platino-resistente/refrattaria. Le pazienti con malattia platino-sensibile possono beneficiare di un ritrattamento con platino e paclitaxel, ma esiste la possibilità di una chirurgia citoriduttiva con intenti curativi in casi selezionati. E' comunque auspicabile l'inserimento delle pazienti, in particolare di quelle con malattia platino-resistente/refrattaria, nell'ambito di studi clinici controllati.

Il trattamento chirurgico delle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale consiste in laparotomia con isteroannessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica, linfadenectomia pelvica e aortica e biopsie peritoneali multiple. Per le pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato la chirurgia citoriduttiva di prima istanza è il momento più importante del trattamento. Le procedure da eseguire comprendono sempre l'isterectomia totale extrafasciale, l'annessiectomia bilaterale, l'omentectomia totale, l'asportazione di linfonodi pelvici e aortici (quando aumentati di volume), accompagnate dall'asportazione, ove possibile, di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

Il trattamento del carcinoma ovarico rimane comunque di natura multidisciplinare. Anche la presenza dello psicologo nel team curante è fortemente raccomandata perché, tenendo conto dei bisogni complessivi della donna, migliora le opportunità di ripresa psicofisica.

Introduzione

Epidemiologia del carcinoma ovarico in Italia

Il carcinoma ovarico è la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, presumibilmente a causa della frequente tardività della diagnosi.

L'eziologia e la patogenesi di questa neoplasia sono ancora incerti. La multiparità, l'uso prolungato di estrogeni orali e l'allattamento al seno sono fattori associati a una diminuzione del rischio, mentre la nulliparità, l'uso di farmaci per l'induzione dell'ovulazione e una storia familiare di tumore dell'ovaio, della mammella e del colon rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Attualmente si riconoscono tre sindromi genetiche correlate al carcinoma ovarico: la sindrome del carcinoma mammario-ovarico, legata a una mutazione ereditaria dei geni *BRCA1* e *BRCA2*; la sindrome specifica del carcinoma ovarico; la sindrome di Lynch tipo II, che può includere i carcinomi del colon, della mammella, dell'endometrio, del primo tratto gastrointestinale e dell'ovaio ed è generalmente associata a una storia familiare di neoplasie a comparsa precoce (pagina 20).

L'incidenza varia a livello internazionale, con tassi più alti in Nord America e in Nord Europa e tassi più bassi in Giappone e nei paesi del Sud del mondo. I tassi di incidenza età-specifici mostrano un incremento dopo i 40 anni e valori massimi tra 50 e 69 anni.

In Italia il tasso d'incidenza standardizzato relativo ai dati dei Registri Tumori negli anni 1993-1998 è pari a 13,5 su 100.000¹.

Il carcinoma dell'ovaio causa circa 3.000 morti annue sul territorio nazionale e il tasso standardizzato di mortalità relativo all'anno 1998 è pari a 4,5 su 100.000, con forti variazioni per classi di età².

In Italia la sopravvivenza relativa a 5 anni, standardizzata per età negli anni 1985-1989, era pari al 31%³.

Nonostante la classificazione istologica del carcinoma ovarico sia complessa, circa il 90% di queste neoplasie è di origine epiteliale e le presenti linee guida fanno specifico riferimento ai tumori epiteliali dell'ovaio.

Argomento, scopo e destinatari del documento

In questo documento di indirizzo sono presentate le prove scientifiche sull'efficacia degli interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio e i suggerimenti per una buona pratica clinica formulati dal gruppo di esperti che ha sviluppato il documento. Lo scopo è quello di mettere a disposizione degli operatori sani-

tari un documento basato sulle prove scientifiche migliori che possa fornire una guida sull'argomento in un contesto italiano.

I destinatari del documento sono tutti gli operatori sanitari che si occupano dell'argomento.

Bibliografia

1. Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori. Volume terzo: 1993-98.
2. www.mortalita.iss.it (ultimo accesso: maggio 2003).
3. Berrino F et al (eds). Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publications No 151. Lyon: IARC Press, 1999.

Metodi

In accordo con la metodologia adottata dal Programma nazionale per le linee guida (www.pnlg.it/doc/manuale.htm), il presente documento di indirizzo è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti, comprendente tutte le competenze utili all'elaborazione del documento;
2. formulazione da parte del gruppo di esperti dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica e organizzativa;
3. revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di rintracciare tutte le prove scientifiche relative ai quesiti identificati;
4. valutazione delle prove scientifiche raccolte, in base al sistema di *grading* adottato dal PNLG (pagina 6);
5. sintesi delle prove scientifiche disponibili;
6. formulazione di suggerimenti da parte del gruppo di esperti in base alle prove scientifiche disponibili (si ricorda come il documento di indirizzo non dia raccomandazioni assolute, ma offra orientamenti suggeriti dai livelli di *grading* delle prove);
7. discussione con i rappresentanti delle due società medico scientifiche rappresentate (SIGO e SIOG) dei quesiti clinici e organizzativi, dei suggerimenti e della bozza del documento;
8. passaggio della bozza avanzata attraverso tre *referee* esterni, di cui due oncologi ginecologici e un epidemiologo;
9. redazione del documento finale.

Revisione della letteratura scientifica

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata in base alla seguente strategia di ricerca:

- a. identificazione di revisioni sistematiche di studi sperimentali e di protocolli di revisioni sviluppati dalla Cochrane Collaboration sulla valutazione di efficacia dei trattamenti relativamente ai quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti;
- b. identificazione di altri tipi di documenti sulle prove di efficacia dei trattamenti (altre revisioni non Cochrane e linee guida in vigore);
- c. identificazione di studi primari sperimentali: studi controllati randomizzati (RCT), per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi;
- d. identificazione di studi primari di altro tipo: di coorte o prospettici, studi retrospettivi su registri, studi caso-controllo, studi trasversali, serie consecutive di casi, per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi.

Lo schema dei livelli delle prove scientifiche, sviluppato dal Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena e adottato dal PNLG, è riportato a pagina 6.

Fonti

Le revisioni sistematiche, i protocolli di revisioni e le linee guida sono stati ricercate nelle seguenti basi di dati:

- Cochrane Library, edizione 2003.2, su CD: The Cochrane Databases of Systematic Reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); Health Technology Assessment Database (HTA);
- siti internet: HSTAT, Health Services Technology/Assessment Text (<http://hstat.nlm.nih.gov>); Agency for Healthcare Quality and Research (<http://www.ahrq.gov>); TRIP (www.tripdatabase.com); AREAS (www.areas.it);
- libri e riviste scientifiche: Clinical Evidence (edizione del 2002 in lingua inglese).

Sono stati inoltre contattati gli autori o coordinatori di studi di *screening* in corso e sono state raccolte informazioni da parte dei membri del *panel* circa altri possibili studi in corso o non ancora pubblicati rilevanti per gli argomenti trattati in questo documento.

Sono state ricercate le linee guida eventualmente prodotte da società medico scientifiche italiane nelle aree relative a *screening*, prevenzione e ginecologia oncologica.

Per la ricerca di RCT e di altri studi primari, sono state ricercate le basi di dati Cochrane Controlled Trials Register (versione 2002.3), MEDLINE ed EMBASE, dal 1990 al 2002, senza restrizioni di lingua.

Estrazione dei dati

Per tutte le revisioni sistematiche, le linee guida e gli studi primari rintracciati che sono stati giudicati pertinenti in base a una valutazione effettuata in doppio sono stati estratti i dati per mezzo di schede appositamente predisposte per ciascuna tipologia di documento.

Le schede di estrazione dei dati sono state elaborate sulla base di modelli pubblicati da gruppi editoriali Cochrane e Programma nazionale per le linee guida (PNLG).

L'estrazione dei dati è avvenuta in doppio e la sintesi è stata concordata da due revisori.

Risultati della ricerca

Su 63 referenze inizialmente identificate, sono state selezionate per l'estrazione dei dati 9 revisioni sistematiche o metanalisi, 2 linee guida e 18 studi primari (studi originali non inclusi in revisioni sistematiche). Gli articoli completi sono stati reperiti presso biblioteche italiane ed estere o presso le case editrici delle riviste. Alcuni studi sono stati inoltre identificati tramite l'esame della bibliografia degli studi primari e un *abstract* di uno studio grazie alla segnalazione degli esperti del gruppo di lavoro.

Capitolo 1. *Screening e management* della popolazione generale

Test diagnostici per lo *screening* del carcinoma ovarico

Esistono diversi metodi diagnostici per l'identificazione di eventuali carcinomi ovarici che potrebbero essere utilizzati in un programma di *screening* di massa.

Esame pelvico-vaginale

Consiste nell'esplorazione bimanuale dello scavo pelvico allo scopo di identificare eventuali masse pelviche.

Nonostante non esistano studi che abbiano stimato la sensibilità e la specificità della sola esplorazione bimanuale, si ritiene che il potere predittivo di questa metodica sia basso e gravato da un alto rischio di falsi positivi, specie in epoca premenopausale per la maggiore prevalenza di masse annessiali di natura funzionale.

Ecografia pelvica

Consiste nella definizione e descrizione morfologica delle ovaie grazie all'utilizzo di apparecchiature a ultrasuoni.

L'ecografia può essere eseguita per via transaddominale o per via transvaginale. La tecnica transvaginale offre una migliore definizione della morfologia ovarica e non richiede il riempimento della vescica. L'ausilio del color Doppler in associazione con l'esame ultrasonografico permette di identificare tracce di neoangiogenesi nonché di caratterizzarne il flusso ematico facilitando la distinzione tra masse ovariche benigne e maligne.

Ca125

Si tratta di una glicoproteina prodotta da alcuni carcinomi ovarici, che può essere riconosciuta grazie a un anticorpo monoclonale.

Il solo aumento del Ca125 è ritenuto insufficientemente predittivo dello sviluppo o presenza di un carcinoma ovarico¹. Inoltre un suo aumento è presente in altri quadri clinici ginecologici benigni quali l'endometriosi, la PID (malattia pelvica infiammatoria) e i leiomiomi uterini. Nell'ambito dei programmi di *screening* del carcinoma ovarico il Ca125 viene utilizzato per lo più in associazione all'ecografia pelvica.

Lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale

Perché un programma di *screening* possa ridurre morbilità e mortalità di una patologia, esso deve rispondere a diversi requisiti in termini di storia naturale della malattia, caratteristiche del test di *screening*, opportunità terapeutiche in caso di diagnosi precoce e organizzazione e *management* del programma (tabella 1).

Lo *screening* per il carcinoma ovarico prevede l'utilizzo di una o più delle procedure diagnostiche descritte nel successivo paragrafo. Tutte le donne appartenenti alla popolazione bersaglio del programma di *screening* vengono sottoposte ai test di *screening* in associazione o in sequenza temporale. In caso di risultati positivi persistenti, la diagnostica di secondo livello prevede un'esplorazione chirurgica per via laparoscopica o laparotomica in modo da effettuare una diagnosi istologica di certezza della massa pelvica sospetta.

Le prove relative alla predittività delle procedure di *screening* del carcinoma dell'ovaio attualmente disponibili non sono numerose né sufficienti a giustificare la realizzazione di un programma organizzato di *screening* di popolazione.

Una revisione sistematica condotta per conto del programma del Health Technology Assessment (HTA) inglese, pubblicata nel 1998, ha incluso 16 studi sullo *screening*, che hanno coinvolto donne a rischio di sviluppare un carcinoma ovarico¹.

Tutti gli studi sono non comparativi, ovvero non confrontano gli esiti della malattia nella popolazione sottoposta a *screening* con quelli di una popolazione non sottoposta, limitando così il valore delle osservazioni. Inoltre i criteri di inclusione (per esempio la classe di età), la base di campionamento (popolazione generale, popolazione selezionata, donne ad alto rischio di carcinoma ovarico), i test diagnostici utilizzati (Ca125, ecografia transaddominale o transvaginale, color Doppler, singolarmente o in associazione), la classificazione dei tumori *borderline*, le dimensioni campionarie spesso troppo limitate e la durata del *follow up* differiscono da studio a studio, rendendo inappropriata la stima di misure univoche di efficacia e predittività dei singoli test di *screening* utilizzati. I pochi dati disponibili stimano una sensibilità vicina al 100% in caso di *screening* ecografico annuale e di circa l'80% in caso di *screening* annuale mediante Ca125. Tuttavia, la percentuale di falsi positivi è maggiore (1-2,5%) per l'ecografia che per il Ca125 (0,1-0,6%). Anche la definizione dell'intervallo appropriato dello *screening* è di difficile valutazione, benché intervalli compresi tra 1 e 3 anni sembrino meritare ulteriori valutazioni. La relativa bassa prevalenza del carcinoma ovarico giustifica il basso valore predittivo positivo dei test di *screening* e ne limita il rapporto costo-efficacia. In definitiva i test e l'intervallo di *screening* in grado di garantire la maggiore efficacia non sono ancora stati definiti.

Gli effetti avversi dello *screening* sono analoghi a quelli registrati in ogni programma di *depistage* (ansia e stress in attesa della conferma di un sospetto diagnostico), ma la percentuale di richiami per approfondimenti diagnostici presenta considerevoli variazioni a

seconda del test utilizzato (5-12% in caso di ecografia, 8-17% in caso di ecografia color Doppler e 1-4% in caso di Ca125) e delle caratteristiche delle donne coinvolte. Circa lo 0,5-1% delle donne che si sottopongono alla chirurgia diagnostica sperimenta complicazioni perioperatorie.

Le conclusioni della revisione sistematica sono che lo *screening* mediante ecografia, in associazione o meno con il dosaggio del Ca125, probabilmente anticipa la diagnosi di circa 7-8 mesi. Tuttavia non vi sono prove che questa anticipazione diagnostica comporti una riduzione di mortalità. Alla luce delle prove disponibili, l'unico modo per dirimere la questione dell'opportunità di uno *screening* di popolazione per il carcinoma dell'ovaio è la conduzione di *trial* clinici con un'adeguata dimensione campionaria, in cui metà della popolazione venga assegnata a caso allo *screening* e metà a nessun intervento, con un opportuno follow up che rilevi i tassi di mortalità nei due bracci.

La revisione di Bell¹ segnala tre *trial* clinici in corso negli anni novanta, di cui solo uno è stato pubblicato.

Il *trial* coordinato dal St Bartholomew's Hospital di Londra su 21.935 donne di età superiore ai 45 anni, ha testato il valore predittivo del Ca125 seguito da ecografia pelvica quando la soglia di antigenemia superava le 30 u/ml. Il valore predittivo del test era del 20,7% e non emergeva alcuna differenza nei tassi di mortalità tra i due bracci, sebbene vi fosse una sopravvivenza più lunga nel braccio di intervento².

Data la scarsa potenza statistica i risultati del *trial* sono di difficile interpretazione. Gli autori concludono con un invito a eseguire *trial* di popolazione numericamente più consistenti. Uno dei risultati più importanti del lavoro è la rilevata accettabilità dei test di *screening* da parte delle partecipanti.

Gli altri due *trial*, uno multicentrico europeo e uno sponsorizzato dal National Institute of Health (NIH) negli Stati Uniti, sono ancora in corso di svolgimento e non hanno ancora prodotto alcun risultato pubblicato in letteratura.

Uno studio di *follow up* a 8 anni, pubblicato dopo la revisione sistematica dell'HTA, confronta la sopravvivenza di due coorti di donne randomizzate a procedura di *screening* e non, ma a causa di denominatori insufficienti non è in grado di rilevare differenze significative fra i due bracci³.

Nonostante l'assenza di significatività statistica dei risultati dei *trial*, l'aumento di sopravvivenza osservato nel braccio di intervento del *trial* britannico ha indotto i ricercatori a un cauto ottimismo.

Una seconda analisi dei risultati ha messo in luce due possibili strategie alternative di *screening*. La prima, denominata strategia multimodale, è basata sull'uso del Ca125 come primo test, seguito dall'ecografia. La seconda strategia comprende solo l'ecografia. La strategia multimodale sembrerebbe avere una maggiore specificità e un più alto valore predittivo positivo, mentre l'uso della sola ecografia appare più sensibile, ma con un numero più alto di falsi positivi e conseguenti interventi esplorativi inutili⁴.

Sulla base di queste osservazioni, in Inghilterra è in corso un *trial* designato UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) a tre bracci (con due strategie di *screening* e un braccio di controllo), che si propone di confrontare la sopravvivenza di 200.000 donne in età postclimaterica⁴.

Tabella 1 Criteri per valutare fattibilità, efficacia e appropriatezza di un programma di *screening* *

Criteri concernenti la patologia

- la patologia in questione deve rappresentare un problema sanitario importante
- l'epidemiologia e la storia naturale della patologia in questione devono essere note e comprese e deve esistere un marker o fattore di rischio con un periodo di latenza presintomatico adeguato
- altri interventi costo-efficaci di prevenzione primaria devono essere già stati implementati, se possibile

Criteri concernenti il test

- vi deve essere un test semplice, preciso, sicuro e validato
- la distribuzione di rischio nella popolazione di riferimento deve essere nota e un livello appropriato di *cut-off* deve essere definito e concordato
- il test deve essere accettabile per la popolazione
- vi deve essere consenso su una politica di approfondimento diagnostico per coloro che risultino positivi e sulle alternative a loro disposizione

Criteri concernenti il trattamento

- vi deve essere un trattamento o un intervento efficace per coloro che risultino positivi a un'identificazione precoce, con chiare prove di beneficio negli *outcome* in caso di diagnosi precoce
- vi devono essere politiche basate sulle prove per l'identificazione di coloro ai quali va offerto il trattamento e del tipo di trattamento appropriato da offrire
- il *management* clinico della patologia in questione deve essere di buona qualità prima dell'inizio del programma di *screening*

Criteri concernenti il programma di *screening*

- vi devono essere prove di buona qualità metodologica, derivate da *trial* clinici, che il programma di *screening* porti a una diminuzione di morbilità e/o mortalità
- vi devono essere prove di buona qualità metodologica che il programma di *screening* sia accettabile socialmente, eticamente e clinicamente dagli operatori sanitari e dal pubblico
- i benefici del programma di *screening* devono essere maggiori degli effetti collaterali psicologici e fisici del test, delle procedure diagnostiche e del trattamento
- il rapporto costo-opportunità del programma di *screening* deve essere accettabile nel contesto della spesa sanitaria totale
- vi deve essere un piano concordato per il *management* del programma di *screening* con una serie di criteri di qualità
- prima dell'inizio del programma di *screening* risorse sufficienti per la diagnosi e il trattamento della patologia in questione e per la gestione del programma devono essere messe a disposizione
- tutte le altre possibilità per la gestione della patologia in questione devono essere state considerate
- le conoscenze sullo *screening*, la diagnosi e il trattamento basate sulle prove devono essere messe a disposizione dei partecipanti, per permettere che prendano decisioni informate
- eventuali pressioni dell'opinione pubblica per cambiare le procedure del programma (intervallo di *screening* e aumento della sensibilità) devono essere anticipate

* I quattro criteri sono utilizzati per descrivere le proprietà di un test di *screening*. Il valore predittivo di un test dipende dalla prevalenza della malattia o caratteristica in questione nella popolazione di riferimento.

Conclusioni

Non esistono prove che dimostrino che lo *screening* di popolazione è in grado di determinare una significativa diminuzione di mortalità per il carcinoma dell'ovaio né nella popolazione generale né in quella a rischio aumentato per storia familiare. Pertanto, in base all'attuale livello di conoscenze, ovvero in assenza di prove di efficacia, un programma di *screening* del carcinoma ovarico non trova indicazione quale intervento di salute pubblica.

Raccomandazioni

D Le donne non ad alto rischio non dovrebbero essere sottoposte a procedure di *screening* per il carcinoma dell'ovario.

Bibliografia

1. Bell R et al. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 1998; 2: 1-84.
2. Jacobs IJ et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1207-10.
3. Einhorn N et al. Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 466-70.
4. Jacobs IJ. Advanced ovarian cancer: optimal therapy. Update [abstract]

Glossario

sensibilità di un test diagnostico: proprietà di un test definita dalla probabilità di risultare positivo di un soggetto affetto da malattia

specificità di un test diagnostico: proprietà di un test definita dalla probabilità di risultare negativo di un soggetto non affetto da malattia

valore predittivo negativo di un test diagnostico: probabilità per un soggetto di non avere la malattia quando il risultato del test è negativo

valore predittivo positivo di un test diagnostico: probabilità per un soggetto di avere la malattia quando il risultato del test è positivo

Capitolo 2. *Screening e management* della popolazione a rischio

Introduzione

In questo documento viene condotta una revisione dei dati della letteratura scientifica sui criteri di selezione delle donne a maggior rischio e sull'efficacia delle procedure di diagnosi precoce e di prevenzione del carcinoma ovarico.

È un documento rivolto ai medici di base e ai medici specialisti che si occupano della patologia neoplastica dell'ovaio. Si propone in primo luogo di offrire informazioni utili al medico di base per fornire una consulenza alle donne che richiedono informazioni circa il loro rischio di sviluppare un carcinoma ovarico e per inviare le donne ad alto rischio presso centri qualificati. In secondo luogo, presenta una revisione delle informazioni destinate agli specialisti sulla gestione dell'esiguo numero di donne che possono realmente definirsi ad alto rischio.

Lo *screening* e la gestione delle donne ad alto rischio costituiscono un problema di notevole rilevanza. Il carcinoma dell'ovaio è infatti la sesta neoplasia per incidenza tra la popolazione femminile, la quinta causa di morte per neoplasia e la prima causa di morte per neoplasia ginecologica. L'alta mortalità della malattia, che ha subito riduzioni assai modeste nel corso degli anni a dispetto delle strategie terapeutiche adottate, è determinata dalle difficoltà di pervenire a una diagnosi precoce. Circa il 70% dei carcinomi ovarici si presenta infatti in fase avanzata (III e IV stadio) con una sopravvivenza a 5 anni del 30%. Il 10-15% delle pazienti esordiscono con una malattia al II stadio, che ha una sopravvivenza a 5 anni del 66-69%, mentre le pazienti al I stadio rappresentano solo il 15-25% dei casi e hanno una sopravvivenza a 5 anni del 80-90% (tabella 1)¹.

Pertanto, sebbene le donne ad alto rischio costituiscano una piccola quota dei casi incidenti, la loro identificazione e l'attuazione mirata di strategie di prevenzione primaria e secondaria sono obiettivi prioritari per determinare una riduzione della mortalità da carcinoma ovarico.

Nel capitolo 1 è stata affrontata la questione dello *screening* per il carcinoma ovarico nella popolazione generale. La possibile mancanza di una vera e propria fase preinvasiva, di una lunga fase preclinica della malattia e di un test con una sensibilità (e specificità) accettabili sono problemi comuni allo *screening* della popolazione generale e di quella a rischio. Tuttavia, altri ostacoli, come la bassa prevalenza della malattia, l'alto tasso di falsi positivi e i costi relativi alle indagini diagnostiche e a quelle di *follow up*, potrebbero avere un'influenza minore in un gruppo di donne a maggior rischio per carcinoma ovarico che nella popolazione generale².

Quando possibile, il livello delle prove di efficacia e la forza delle raccomandazioni sono

Tabella 1 Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico

Stadio	Criterio
I	tumore limitato alle ovaie
IA	tumore limitato a un ovaio, assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra
IB	tumore limitato a entrambe le ovaie; assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra
IC	tumore limitato a una o entrambe le ovaie, ma con rottura capsulare, tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale
II	tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica
IIA	estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
IIB	estensione ad altri tessuti pelvici
IIIC	tumore allo stadio IIA o IIB, ma con rottura capsulare, tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale
III	tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione peritoneale extrapelvica e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi; tumore limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentata al piccolo intestino o all'omento; metastasi sulla superficie epatica
IIIA	tumore apparentemente limitato alla pelvi con linfonodi negativi, ma con diffusione microscopica istologicamente documentata sulle superfici addominali peritoneali
IIIB	tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con impianti istologicamente documentati di diametro non superiore a 2 cm sulle superfici addominali peritoneali, linfonodi negativi
IIIC	impianti addominali di diametro superiore a 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi
IV	tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con metastasi a distanza; esame citologico positivo dell'eventuale versamento pleurico; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali

espressi secondo la classificazione proposta dal gruppo CeVEAS e adottata dal Programma nazionale per le linee guida (3).

Sono state identificate le seguenti decisioni chiave nella pratica clinica relativa alle pazienti ad alto rischio di carcinoma ovarico:

- definizione di gruppi ad alto rischio
- prevenzione primaria nei gruppi ad alto rischio
- prevenzione secondaria nei gruppi ad alto rischio
- prevenzione terziaria nei gruppi ad alto rischio

Definizione di gruppi ad alto rischio

Tra la popolazione generale il rischio cumulativo di carcinoma ovarico nel corso della vita è pari a 1,7%^{4, 5}, mentre tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*

varia dal 16 al 60%^{6,7}. Il rischio individuale di carcinoma ovarico deriva dall'interazione di numerosi fattori tra cui età, familiarità e utilizzo di estroprogestinici hanno il ruolo più rilevante. E' opportuno, tuttavia, ricordare che il 95% dei carcinomi ovarici insorge in pazienti prive di particolari fattori di rischio. Pertanto, anche qualora lo *screening* dovesse rivelarsi efficace nelle donne ad alto rischio, l'effetto sulla mortalità globale per questa neoplasia sarebbe verosimilmente assai modesto.

Fattori di rischio

Età

L'incidenza di carcinoma ovarico aumenta con l'età. E' virtualmente nulla al di sotto dei 20 anni, anche tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2*, rimane molto bassa fino ai 30 anni, mentre cresce linearmente fino ai 50 anni e poi con una velocità minore fino all'ottava decade di vita, quando si registra il tasso più alto. Il tasso di incidenza passa da 15,7 su 100.000 a 40 anni a 54 su 100.000 a 75 anni, e più di un terzo dei carcinomi ovarici vengono diagnosticati in donne di età superiore ai 65 anni⁸.

Familiarità

Una metanalisi sistematica di 15 studi osservazionali riporta che il rischio relativo (RR) di carcinoma ovarico nelle donne con una parente di primo grado affetta da carcinoma ovarico è pari a 3,1 (IC 95% 2,6-3,7), che corrisponde a un rischio cumulativo del 4% all'età di 70 anni⁹. Il rischio familiare diminuisce con l'aumentare dell'età in cui il familiare affetto si è ammalato e con l'età della donna a rischio¹⁰. Tre studi hanno valutato il rischio in famiglie con due o più parenti affette, riportando RR variabili da 7,2 (IC 95% 3,8-12) a 12,0 (IC 95% 5,3-26), che corrispondono a un rischio cumulativo del 7-15% all'età di 70 anni¹¹⁻¹³.

Mutazioni di geni ad alta penetranza responsabili di sindromi ereditarie

Il carcinoma ovarico è una delle caratteristiche fenotipiche di due sindromi neoplastiche ereditarie distinte.

La sindrome del carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC) è caratterizzata da numerosi membri della stessa famiglia affetti da carcinoma della mammella e/o dell'ovaio (tipicamente 5 o più casi in familiari di primo e secondo grado) o almeno 3 casi di carcinoma mammario od ovarico a insorgenza precoce, cioè prima dei 60 anni di età¹⁴. In famiglie caratterizzate dalla presenza di entrambi i tipi di tumore, la quasi totalità dei

casi è riconducibile a mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (81% al *BRCA1*, 14% al *BRCA2*). Alcuni autori classificano come una sindrome a parte (sindrome del carcinoma ovarico ereditario organo-specifica) una piccola serie (10-15% dei casi) di famiglie caratterizzate esclusivamente da casi di carcinoma ovarico¹⁵. La stima del rischio di carcinoma ovarico associato con la mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* è ampiamente variabile nei diversi studi (10-68% a 70 anni di età) ed è maggiore negli studi condotti sulle famiglie ad alto rischio che negli studi di popolazione (tabella 2)¹⁵. Ciò può essere almeno in parte spiegato dall'esistenza di una eterogeneità allelica, cioè dalla possibilità che specifiche mutazioni conferiscano rischi diversi. Inoltre esistono fattori che modificano il rischio tra le donne con mutazioni dei geni *BRCA1/2*. In particolare, il rischio sembra incrementato da un'alta parità¹⁶, dalla gravidanza¹⁷, da polimorfismi del proto-oncogene *HRAS1*¹⁸ e del gene per il recettore degli androgeni *AR19*, e al contrario diminuito dal fumo di sigaretta²⁰, dai contraccettivi orali²¹ e dalla legatura delle tube²².

La sindrome del carcinoma ereditario del colon-retto non-polipoide (HNPCC) o sindrome di Lynch II è caratterizzata da 3 o più familiari di primo grado affetti da carcinoma del colon o dell'endometrio, di cui almeno 2 casi di carcinoma dell'endometrio insorti al di sotto dei 50 anni di età, con incremento del rischio di carcinoma ovarico. La predisposizione allo sviluppo delle neoplasie è dovuta alla mutazione di diversi geni (*MSH2* e *MLH1* nel 70% dei casi, *PMS1*, *PMS2*, e *PMS3* nel resto dei casi) che appartengono al sistema di *mismatch repair* (MMR) del genoma. Nelle portatrici di questa mutazione il rischio cumulativo di carcinoma ovarico è del 12%, mentre il rischio di carcinoma colon-rettale raggiunge l'80%^{23, 24}.

Tabella 2 Rischio di carcinoma mammario e ovarico associato con la mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2*

Studio	Gene	Rischio di ca mammario (% e IC 95%)		Rischio di ca ovarico (% e IC 95%)	
		età 50 aa	età 70 aa	età 50 aa	età 70 aa
Ford et al.	<i>BRCA1</i>	73 (49-87)	87 (72-95)	29 (16-40)	44 (28-56)
Easton et al.	<i>BRCA1</i>	51	85	23	63
Antoniou et al.	<i>BRCA1</i>	34 (17-60)	50 (26-82)	21 (8-47)	68 (31-90)
Anglian Breast Cancer Study	<i>BRCA1</i>	32 (2-62)	47 (5-82)	11 (1-74)	36 (4-99)
Ford et al.	<i>BRCA2</i>	28 (9-44)	84 (43-95)	0.4 (0-1)	27 (47)
Anglian Breast Cancer Study	<i>BRCA2</i>	18 (2-32)	56 (5-80)	3 (0-19)	10 (1-55)
Thorlacius et al.	<i>BRCA2</i>	17 (9-26)	37 (22-54)	ns	ns
Warner et al.	<i>BRCA2</i>	ns	28	ns	ns
Hopper et al.	<i>BRCA1/2</i>	10 (0-24)	40 (16-64)	ns	ns
Struewing et al.	<i>BRCA1/2</i>	33 (23-44)	56 (40-73)	7 (2-14)	16 (6-28)

Modificata da¹⁵

Utilizzo di terapie ormonali sostitutive (HRT)

L'utilizzo di terapie estrogeniche in menopausa appare associato a un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico. Una metanalisi di 9 studi ha evidenziato un aumento di incidenza pari al 15% per le donne che avevano utilizzato terapie estrogeniche e pari al 25% per quelle che lo avevano fatto per più di 10 anni²⁵. In questi due gruppi di pazienti anche il rischio di morte da carcinoma ovarico era superiore rispetto a quello di donne che non avevano mai utilizzato HRT (RR 1,51 e RR 2,20 rispettivamente) (livello III). Tale aumento di rischio non sembra esistere tra le pazienti che assumono terapie combinate estroprogestiniche, sebbene i dati siano insufficienti a trarre conclusioni su questo punto²⁶. Non esistono dati sull'effetto della HRT nelle pazienti con una predisposizione genetica al carcinoma ovarico²⁷.

Utilizzo di terapie per infertilità

L'impiego di terapie ormonali per indurre l'ovulazione sembra associato a un aumento del rischio di carcinoma ovarico tra la popolazione generale e tra le pazienti con una predisposizione genetica al carcinoma ovarico. In uno studio collaborativo caso-controllo su 2.200 casi il rischio aumenta di 3 volte (OR 2,8 IC 95% 1,3-6,1) ed è sostanzialmente maggiore fra le nulligravide (OR 27,0)²⁸. Data la scarsità di studi prospettici e la non concordanza fra studi caso-controllo questi risultati devono essere confermati da altri studi²⁷.

Abitudini voluttuarie

Una dieta ricca di grassi sembra associata con un aumento del rischio di carcinoma ovarico^{29, 30}. Data la scarsità di studi prospettici e la non concordanza fra studi caso-controllo questi risultati devono essere confermati²⁷.

Esposizione ad agenti carcinogeni

L'esposizione al talco sembra associata con un aumento del rischio di carcinoma ovarico. L'analisi combinata di 6 studi sull'argomento riporta un incremento di rischio significativo (OR 1,3 IC 95% 1,1-1,6)³¹, ma l'assenza di studi di coorte richiede ulteriori conferme²⁷.

Area geografica

L'incidenza del carcinoma ovarico varia a seconda del paese di nascita: la più alta si verifica in Svezia (14,9 casi su 100.000 donne all'anno) e la più bassa in Giappone (2,7 casi

su 100.000 donne all'anno). Poiché la migrazione verso altri paesi determina uno spostamento dell'incidenza verso quella del nuovo paese di residenza, è probabile che fattori dietetici e ambientali rivestano un ruolo nell'influenzare il rischio individuale di sviluppare la neoplasia³².

Conclusioni

- Una familiarità positiva per carcinoma ovarico in 2 o più parenti di primo grado e la presenza di mutazioni nei geni responsabili della sindrome del carcinoma ereditario della mammella/ovaio (HBOC) e del carcinoma colon-rettale non polipoide del retto (HNPCC) si associano a un alto rischio di sviluppare il carcinoma ovarico (livello III).
- Altri fattori sembrano conferire un aumento di rischio minore, la cui significatività è anche meno evidente dagli studi disponibili in letteratura (livello IV).

Raccomandazioni

- B** Le donne ad alto rischio dovrebbero avere accesso a una consulenza genetica e al test genetico qualora la probabilità a priori di riscontrare una mutazione germinale sia uguale o superiore al 10% (ASCO 1996).
- B** Donne ad alto rischio dovrebbero avere accesso a programmi di prevenzione e diagnosi precoce.
- C** La presenza di fattori di rischio diversi dalla familiarità e dalle mutazioni germinali delle sindromi HBOC e HNPCC non giustificano l'adozione di misure di prevenzione primaria o secondaria diverse da quelle adatte per la popolazione generale.

Risultati attesi

Identificazione delle pazienti ad alto rischio a cui consigliare strategie di prevenzione e diagnosi precoce del carcinoma ovarico.

Prevenzione primaria nei gruppi ad alto rischio

Esistono tre possibili strategie per ridurre la mortalità da carcinoma ovarico: la prevenzione dei casi incidenti (prevenzione primaria); la diagnosi precoce dei casi incidenti (prevenzione secondaria); il miglioramento delle terapie per i casi conclamati (prevenzione terziaria). La prevenzione primaria include sia la modificazione dei fattori di rischio sia la chirurgia profilattica.

Modificazione dei fattori di rischio

Assunzione di contraccettivi orali

Nella popolazione generale si associa con una riduzione del rischio del 40-50%, che aumenta con la durata di assunzione e persiste per 10-15 anni dopo la sospensione (livello III)^{33, 34}. Lo stesso effetto è stato osservato anche in donne con familiarità positiva per carcinoma ovarico³⁵ e tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*²¹.

Tuttavia, uno studio retrospettivo su un'ampia coorte di pazienti affette da carcinoma ovarico fa supporre che l'effetto protettivo non riguardi le portatrici di mutazioni di *BRCA1*, ma solo le non portatrici³⁶. Inoltre, deve essere tenuto presente che un'altro studio riporta una maggiore incidenza di carcinoma mammario tra le portatrici di mutazioni di *BRCA1/2* che avevano assunto contraccettivi orali per oltre 48 mesi (OR 7,8 p 0,004)³⁷.

Questi dati devono essere valutati con estrema cautela date le esigue dimensioni del campione, ma alla luce di tali incertezze alcuni autori ritengono che l'utilizzo di contraccettivi orali non possa essere raccomandato come opzione per ridurre il rischio di carcinoma ovarico nelle portatrici di mutazioni di *BRCA1/2* (livello III)^{15, 38}.

Parità

L'aver avuto almeno un figlio vivente riduce il rischio di carcinoma ovarico tra le donne della popolazione generale (livello III)²⁷. Le donne che hanno avuto un figlio hanno un rischio del 45% inferiore rispetto alle nullipare e ulteriori gravidanze sembrano diminuire ulteriormente il rischio del 15%³⁹.

Al contrario, sebbene i dati siano limitati, tra le portatrici di mutazioni di *BRCA* uno studio caso-controllo fa supporre che il rischio di carcinoma ovarico cresca con il numero di figli: ogni parto risulta associato con un incremento del 40% del rischio fino al quinto figlio, mentre le gravidanze successive hanno un effetto protettivo¹⁶. Gravidanze tardive hanno un effetto protettivo e ogni intervallo di 5 anni è associato con una riduzione del rischio del 18%. Pertanto, le donne che hanno tutti i loro figli dopo i 30 anni e le nullipare formano il gruppo a minor rischio (RR 0,30). Anche in un altro studio caso controllo l'aver partorito in età avanzata ha un effetto protettivo rispetto al carcinoma ovarico, ma solo fra le donne con una familiarità positiva (livello III)⁴⁰.

Allattamento

Aver allattato almeno un figlio riduce il rischio di carcinoma ovarico tra la popolazione generale²⁷ (livello III).

Non esistono invece dati sulle donne con una predisposizione ereditaria al carcinoma ovarico.

Chirurgia profilattica

Annessiectomia profilattica

Viene generalmente riservata a donne con mutazione accertata dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (livello V)²⁷. I dati sull'efficacia della procedura sono pochi e di bassa qualità, essendo derivati da studi retrospettivi condotti su piccole coorti di pazienti.

Vi è accordo sul fatto che la protezione non sia completa dal momento che una carcinosi peritoneale può svilupparsi nel 1,8-10,7% delle pazienti ad alto rischio sottoposte ad annessiectomia profilattica, probabilmente in relazione alla comune origine embriologica del peritoneo e dell'epitelio di rivestimento ovarico⁴¹⁻⁴³. A tale proposito bisogna comunque considerare che un esame accurato delle ovaie asportate profilatticamente può rivelare piccoli foci di carcinoma che erano inizialmente sfuggiti all'esame istopatologico; pertanto è possibile che alcuni dei carcinomi peritoneali di queste casistiche rappresentino in realtà la disseminazione metastatica di carcinomi ovarici non diagnosticati al momento del primo intervento^{39, 40, 44, 45}. Inoltre nel calcolo rischio/beneficio dell'annessiectomia profilattica, sono da prendere in considerazione la potenziale morbilità e mortalità connessa alla chirurgia⁴⁶, i rischi di una menopausa precoce sul sistema cardiovascolare⁴⁷ e sull'osteoporosi⁴⁸ e quelli collegati a una HRT a lungo termine⁴⁹.

Nel 1995 il National Institute of Health (NIH), sulla base degli studi fino ad allora pubblicati in cui l'efficacia della annessiectomia profilattica veniva derivata dal *follow up* di casistiche di donne considerate ad alto rischio ma non sottoposte al test genetico⁴¹⁻⁴³, raccomandava che le donne portatrici di mutazioni fossero sottoposte ad annessiectomia profilattica dopo il completamento del loro piano familiare o comunque dopo i 35 anni di età (50). Al contrario il Cancer Genetic Studies Consortium concludeva che “i dati sono insufficienti a esprimere raccomandazioni a favore o contro l'annessiectomia profilattica per ridurre il rischio di carcinoma ovarico”⁵¹.

Successivamente alla pubblicazione di questi documenti, diversi studi di analisi decisionale hanno esaminato l'impatto dell'ovariectomia e della mastectomia profilattica sul rischio di carcinoma dell'ovaio e della mammella in portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*⁵²⁻⁵⁴. Il più recente di essi⁵⁴ è l'unico a introdurre nel modello il noto effetto protettivo nei confronti del carcinoma mammario conferito dall'annessiectomia profilattica in premenopausa, che è stato confermato anche tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*⁵⁵. In quello studio l'annessiectomia profilattica eseguita a 30 anni di età si associa a un guadagno in termini di sopravvivenza attesa di 5,3-9,5 anni in relazione alla penetranza della mutazione⁵⁴.

Più recentemente sono stati pubblicati tre studi caso-controllo condotti su portatrici di mutazioni *BRCA1/2* sottoposte ad annessiectomia profilattica oppure *follow up* clinico-strumentale⁵⁶⁻⁵⁸.

In uno studio caso-controllo retrospettivo, condotto su 551 portatrici di mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2*, 259 donne sono state sottoposte a ovariectomia e 292 a controlli clinico-strumentali per un *follow up* medio di 8 anni⁵⁶. Nel primo gruppo sono state riscontrate 6 neoplasie ovariche al I stadio (2,3%) al momento dell'annessiectomia profilattica, mentre 2 donne (0,2%) hanno sviluppato una neoplasia sieroso-papillare peritoneale dopo 3,8 e 8,6 anni dall'intervento. Nel gruppo sottoposto a *follow up* sono state invece registrate 58 neoplasie (19,9%). Pertanto, escludendo i casi diagnosticati al momento dell'intervento, l'annessiectomia profilattica ha ridotto l'incidenza di neoplasia dell'epitelio celomatico del 96% (IC 95% 0,01-0,16). Inoltre, l'annessiectomia è risultata anche ridurre del 53% il rischio di carcinoma mammario rispetto ai controlli tra le donne che non erano state sottoposte anche a mastectomia profilattica (IC 95% 0,29-0,77).

Kauff et al hanno condotto uno studio prospettico su 170 portatrici di mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2*, di cui 98 sottoposte ad annesiectomia profilattica e le restanti a *follow up* clinico-strumentale⁵⁷. Durante 24,2 mesi di *follow up*, nel primo gruppo sono stati riscontrati 3 carcinomi mammari e 1 carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale, mentre fra le donne sottoposte a *follow up* si sono sviluppati 8 carcinomi mammari, 4 carcinomi ovarici e 1 carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale. Considerando complessivamente le neoplasie mammarie e ginecologiche, l'annessiectomia è risultata conferire una riduzione del rischio pari al 75% (IC 95% 0,08-0,74).

Il terzo studio consiste in una raccolta prospettica delle neoplasie diagnosticate in un gruppo 251 di portatrici di mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2*⁵⁸. Tra le 90 donne sottoposte ad annesiectomia profilattica sono state riscontrate una neoplasia ovarica (stadio IC) e una neoplasia tubarica (stadio IA) al momento dell'intervento, mentre fra le donne sottoposte a follow up sono stati riscontrati un carcinoma peritoneale e 3 carcinomi ovarici al I e II stadio dopo un *follow up* medio di 24,8 mesi.

Complessivamente, questi dati confermano l'efficacia della annesiectomia profilattica nel ridurre il rischio di carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale e la possibilità di asportare neoplasie al I stadio non sospettate sulla base delle indagini clinico-strumentali al momento della chirurgia profilattica. Quest'ultimo dato sottolinea l'importanza di sottoporre i tessuti asportati a una dettagliata analisi istopatologica alla ricerca di neoplasie occulte che potrebbero richiedere trattamenti aggiuntivi (livello III, V)²⁷.

Per quanto concerne l'accettazione della procedura, le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* di nazionalità americana, canadese ed europea sono più inclini a sottoporsi all'annessiectomia profilattica che alla mastectomia profilattica (50% vs 8-28%)^{59, 60}. Inoltre, la maggior parte degli studi riporta maggior soddisfazione per la decisione presa e un miglioramento della qualità di vita in coloro che scelgono la chirurgia profilattica rispetto a coloro che optano per un *follow up* clinico-strumentale (livello III).

La maggior parte delle portatrici decide di sottoporsi a HRT dopo l'annessiectomia profilattica⁶¹⁻⁶³. Sebbene la somministrazione di HRT in portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* sia teoricamente sconsigliabile per non incrementare il rischio di neoplasia mammaria, uno studio caso-controllo sembra non confermare questa possibilità⁵⁵. In questo studio, infatti, l'annessiectomia profilattica in portatrici non sottoposte a mastectomia profilattica si associava a una riduzione significativa del rischio di carcinoma mammario (RR 0,53 dopo 5 anni e RR 0,33 dopo 10 anni) anche tra le utilizzatrici di HRT.

In caso di intervento elettivo la via laparoscopica è preferibile, essendo gravata da un tasso di complicazioni del 9%, che sono serie solo nell'1-2% dei casi⁶⁴. Alcuni autori suggeriscono a tal fine di eseguire anche l'isterectomia al fine di asportare la porzione istmica della tuba, sebbene la quota di neoplasie che insorgono in questa sede sia sconosciuta e nonostante questo atteggiamento sia verosimilmente destinato a ridurre l'accettabilità della procedura, oltre ad aumentarne rischi e costi⁶⁵.

Legatura delle tube di Fallopio

In uno studio prospettico è associata a una riduzione del rischio di carcinoma ovarico del 33% tra la popolazione generale (livello III)⁶⁶. Anche uno studio caso-controllo tra donne con mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2* dimostra una riduzione significativa del rischio (OR 0,39) tra quelle sottoposte a legatura tubarica²².

Annessiectomia profilattica in corso di isterectomia

E' stato calcolato che tra le donne della popolazione generale al di sopra dei 40 anni sottoposte a isterectomia siano necessarie 400 annessiectomie profilattiche per prevenire 1 caso di carcinoma ovarico. La riduzione dell'incidenza del 10% del carcinoma che verrebbe a verificarsi, considerando solamente gli Stati Uniti, determinerebbe la prevenzione di 2.300 nuovi casi all'anno⁶⁷. Poiché il beneficio è proporzionale all'incidenza della neoplasia, la rimozione delle ovaie in corso di isterectomia in un gruppo di donne ad alto rischio si tradurrebbe in un maggior numero di neoplasie ovariche prevenute⁶⁸. Inoltre, per quanto concerne i rischi di una menopausa precoce conseguente all'annessiectomia, bisogna considerare che, entro 2 anni dall'isterectomia eseguita in premenopausa, nel 30% delle donne si verificano sintomi da carenza estrogenica e una riduzione della massa ossea anche se le ovaie vengono preservate^{68, 69}. Poiché in portatrici di mutazioni di *BRCA* aumenta anche il rischio di carcinoma delle salpingi, queste devono essere asportate nel corso di un intervento profilattico.

Isterectomia profilattica

L'isterectomia semplice è associata con una riduzione del rischio di carcinoma ovarico tra la popolazione generale (livello III)⁶⁶. Le pazienti operate per via laparotomica per

altre indicazioni vengono più frequentemente sottoposte anche ad annessiectomia profilattica rispetto a quelle operate per via vaginale⁷⁰. Ciò dipende dall'estrema facilità e rapidità dell'annessiectomia nel corso di una laparotomia, mentre la via vaginale presenta maggiori difficoltà tecniche specialmente nelle donne giovani. Per questo motivo alcuni autori suggeriscono di eseguire interventi vaginali laparoassistiti che garantiscono anche una migliore esplorazione della cavità addominale e una più agevole rimozione degli annessi⁶⁴.

Le portatrici di mutazioni geniche correlate della sindrome del carcinoma del colon-retto non polipoide ereditario (HPNCC), dovrebbero ricevere una consulenza circa le possibili misure preventive. A coloro che non intendono avere altri figli o che vengono sottoposte a una chirurgia per il carcinoma colon-rettale, dovrebbe essere offerta l'opzione di una isterectomia profilattica (oltre all'annessiectomia profilattica) per ridurre il rischio di carcinoma endometriale⁷¹.

Conclusioni

- I dati sulla protezione dal carcinoma ovarico conferita dall'uso di contraccettivi orali o dalla parità nelle portatrici di mutazioni *BRCA1/2* sono contrastanti.
- L'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2* (livello III).
- L'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma mammario tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2* e una successiva HRT non sembra negare questa riduzione (livello III).
- La legatura delle tube e l'isterectomia semplice riducono il rischio di carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale anche tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2* (livello IV).
- Le mutazioni germinali dei geni *BRCA* conferiscono un aumento di rischio anche per il carcinoma tubarico (livello III).
- Le mutazioni germinali dei geni collegati alla sindrome HNPCC conferiscono un aumento di rischio anche per il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio (livello III).
- L'annessiectomia profilattica per via laparoscopica è associata con una migliore accettabilità da parte della paziente rispetto alla via laparotomica (livello IV).
- L'isterectomia vaginale laparoassistita agevola l'esplorazione del peritoneo e l'esecuzione dell'annessiectomia profilattica rispetto all'isterectomia vaginale (livello V).

Raccomandazioni

- C** Non è possibile esprimere raccomandazioni circa l'effetto della parità e dell'uso di contraccettivi orali sul rischio di carcinoma ovarico nelle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2*.
- A** Le portatrici di mutazioni dei geni implicati nelle sindromi HBOC e HNPCC dovrebbero essere informate circa le possibilità di prevenzione della neoplasia ovarica.
- B** L'annessiectomia profilattica (ovaie e tube) è consigliabile nelle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA* che hanno completato il loro piano riproduttivo o comunque dopo i 35 anni di età.
- B** L'annessiectomia profilattica in corso di chirurgia addominale per altre cause è consigliabile dopo i 35 anni di età nelle portatrici di mutazioni di geni *BRCA* o dei geni collegati alla sindrome HNPCC, nelle quali è consigliabile anche l'isterectomia profilattica.
- B** L'annessiectomia profilattica è consigliabile nelle donne che si sottopongono a chirurgia addominale dopo i 40 anni di età soprattutto in presenza di fattori di rischio per il carcinoma ovarico e a patto che sia seguita da una terapia ormonale sostitutiva.
- B** E' preferibile che l'annessiectomia profilattica sia eseguita per via laparoscopica.

Prevenzione secondaria nei gruppi ad alto rischio

Si ritiene convenzionalmente accettabile un test di *screening* che conduca all'esecuzione di 10 interventi non necessari per individuare un cancro in fase iniziale. Data la bassa incidenza del carcinoma ovarico nella popolazione generale, ciò richiede un test dalla specificità del 99,6%. Al contrario, in un gruppo ad alto rischio, come quello delle portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2*, sarebbe sufficiente una specificità del 90% per mantenere il valore predittivo positivo al di sopra del 10%⁷².

Esplorazione pelvica bimanuale

Tra la popolazione generale non ha né la specificità né la sensibilità per identificare efficacemente il carcinoma ovarico. Non esistono dati sull'utilità clinica dell'esplorazione pelvica bimanuale nelle donne con una predisposizione genetica al carcinoma ovarico (livello V)²⁷.

Esame colpocitologico

Può occasionalmente rivelare la presenza di cellule maligne di provenienza ovarica, ma

non viene ritenuto una metodica di *screening* per il carcinoma ovarico praticabile, dato che possiede una sensibilità limitata al 10-30% (livello VI)⁷³.

Ca125 sierico

I dati relativi allo *screening* della popolazione a rischio per una predisposizione genetica al carcinoma ovarico con il dosaggio del Ca125 sierico sono limitati. Uno studio su 180 donne ad alto rischio riporta un aumento del Ca125 in 4 su 8 carcinomi epiteliali ovarici, ma soprattutto in stadio avanzato (25% al I-II stadio *vs* 75% al II stadio)⁷⁴.

Un altro studio condotto su 1.502 donne con familiarità positiva per carcinoma ovarico (e sospetta predisposizione genetica in un terzo dei casi), il Ca125 era in grado di migliorare il valore predittivo positivo dell'ecografia pelvica transvaginale (dal 12,7% al 42,9%), ma a scapito della sensibilità (da 100% a 43%)⁷⁵.

In un altro studio condotto in donne ad alto rischio per carcinoma ereditario della mammella/ovaio o carcinoma non polipoide del colon-retto (HNPCC), il marcatore risultava alto nell'11% dei casi; in premenopausa l'incremento si associava con patologie pelviche benigne (endometriosi, adenomiosi, miomi), mentre in menopausa non venivano evidenziate immagini sospette all'ecografia di approfondimento⁷⁶.

Ecografia pelvica transvaginale (EPT)

E' superiore all'ecografia transaddominale nella diagnosi preoperatoria delle masse annessiali⁷⁷. Entrambe le tecniche sono meno specifiche nelle donne in premenopausa rispetto a quelle in postmenopausa per le modificazioni delle ovaie durante il ciclo mestruale.

I valori predittivi positivo e negativo della EPT sono superiori nelle donne con familiarità positiva per carcinoma ovarico e possono venire migliorati dall'aggiunta delle tecniche di color Doppler, almeno tra le donne in postmenopausa^{78, 79}. I dati sui potenziali benefici della EPT in donne ad alto rischio sono limitati. In uno studio sono state riscontrate anomalie nel 3,8% delle EPT, di cui solo il 5% (3 su 61) erano risultate riferibili a carcinomi ovarici (2 al I stadio e 1 al II stadio)^{80, 81}.

In un altro studio tutti i 5 carcinomi ovarici trovati in un gruppo di 180 donne a rischio erano stati correttamente diagnosticati dalla EPT, ma solo uno era al I stadio, mentre gli altri 4 erano al IV⁷⁴ (livello V).

In base ai dati degli studi condotti su pazienti a rischio per carcinoma ovarico, la Società italiana di ecografia ginecologica ha calcolato che per diagnosticare 20 cancri ovarici sono necessarie 6.800 EPT, con un rapporto tra numero di cancri diagnosticati ed esami eseguiti pari a 1/340, un tasso di falsi positivi del 4,8% e un valore predittivo positivo del 6,2%.

Test di *screening* combinato

Nella popolazione generale la sensibilità della combinazione di uno *screening* basato sul dosaggio del Ca125 e l'EPT è nell'ordine dell'80-100%, ma il valore predittivo è molto basso. Pertanto basandosi solo sul valore del Ca125 tra lo 0,1-0,6% di donne sane subirebbero un intervento inutile, mentre tale percentuale sarebbe ancora maggiore utilizzando la sola EPT come metodica di *screening* (0,1% a 4,4%).

Uno studio clinico randomizzato riporta che 6 su 10.000 donne inviate allo *screening* hanno un carcinoma ovarico correttamente diagnosticato (di cui solo la metà a uno stadio con possibilità di cura) e 24 subiscono un intervento non necessario⁸².

Questo studio suggerisce che la combinazione dei due metodi può anticipare la diagnosi di neoplasie ovariche e che l'anticipo diagnostico può tramutarsi in un miglioramento della sopravvivenza. Nello stesso tempo, però, esso dimostra le difficoltà e la spesa che si devono affrontare per condurre un programma di *screening* per una malattia così rara. La situazione potrebbe essere diversa in un gruppo di pazienti ad alto rischio per la mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, dove la maggiore incidenza della malattia potrebbe spostare significativamente il calcolo dei costi-benefici dello *screening*.

Studi in corso

Negli Stati Uniti è attualmente in corso un ampio studio in cui 74.000 donne vengono randomizzate a sottoporsi a uno *screening* per il carcinoma ovarico mediante dosaggio annuale di Ca125 ed EPT.

Nel Regno Unito è in corso uno studio di fase II di *screening* mediante EPT e dosaggio annuale dei livelli di Ca125 in 3.000 donne ad alto rischio registrate nel Familial Ovarian Cancer Registry.

Conclusioni

- L'esame pelvico bimanuale ha specificità e sensibilità insufficienti per la diagnosi precoce del carcinoma ovarico (livello V).
- Sia l'EPT sia il dosaggio del Ca125 impiegati da soli o in combinazione come metodiche di *screening* possono anticipare la diagnosi di carcinoma ovarico, ma al prezzo di un alto tasso di falsi positivi (livello II-III).
- Non vi sono dati affidabili a supporto del fatto che l'anticipo diagnostico del carcinoma ovarico mediante *screening* con Ca125 ed EPT possa tradursi in un miglioramento della sopravvivenza (livello VI).
- Il valore predittivo positivo delle metodiche di *screening* per il carcinoma ovarico fra le pazienti ad alto rischio è maggiore (livello III).

Raccomandazioni

- C** In caso di sospetta sindrome HBOC si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed EPT fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annessiectomia profilattica.
- B** Nelle portatrici di mutazioni *BRCA1/2* si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed EPT fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi annessiectomia profilattica.

Raccomandazioni di diverse istituzioni

- Il National Institute of Health (NIH) raccomanda che le donne con una presunta sindrome ereditaria per il carcinoma ovarico vengano sottoposte annualmente a esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed EPT fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino all'età di 35 anni e poi ad annessiectomia profilattica⁵⁶.
- L'American College of Physicians (ACP) raccomanda che le donne ad alto rischio siano informate circa i rischi e i benefici dello *screening*⁸³.
- La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination ha riscontrato dati insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello *screening* per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio⁸⁴.
- La Cancer Genetics Studies Consortium Task Force raccomanda che le portatrici di mutazioni del gene *BRCA1* vengano sottoposte a *screening* annuale o semestrale mediante EPT e dosaggio del Ca125 a cominciare da un'età compresa fra i 25 e i 35 anni⁸⁵.
- Lo Health Services/Technology Assessment ritiene che i dati siano insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello *screening* per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio (Grade C recommendation)⁸⁶.

Prevenzione terziaria

Istotipo: circa il 60% dei carcinomi ovarici sporadici sono di istotipo sieroso, rispetto al 94% di quelli che si sviluppano in pazienti con mutazioni di *BRCA1*⁸⁷.

Prognosi: uno studio ha riscontrato una prognosi migliore tra le portatrici di *BRCA1* affette da carcinoma ovarico avanzato rispetto a una serie di casi sporadici confrontabili per stadio (sopravvivenza media 77 mesi *vs* 29 mesi)⁸⁸. Lo stesso risultato è stato ottenuto in un'indagine nazionale condotta in Israele tra pazienti con mutazioni dei geni

*BRCA*⁸⁹ e in uno studio giapponese in pazienti trattate con cisplatino⁹⁰. Al contrario, altri due studi non hanno rilevato alcun vantaggio di sopravvivenza tra le pazienti affette da carcinomi ovarici ereditari rispetto a quelle affette da carcinomi sporadici^{91, 92}.

Conclusioni

- Il carcinoma ovarico ereditario è più frequentemente di istotipo sieroso rispetto a quello sporadico (livello III).
- Esistono dati contrastanti sulla prognosi del carcinoma ovarico insorto in portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2* rispetto a quelli insorti in donne prive di familiarità specifica (livello IV).

Raccomandazioni

C Sono necessari ulteriori ampi studi per determinare se le pazienti affette da carcinoma ovarico ereditario abbiano una prognosi migliore di quelle affette da carcinoma ovarico sporadico e se quindi richiedano un tipo di trattamento diverso.

Bibliografia

1. Heintz AP et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107-38.
2. Crump C et al. Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1107-11.
3. Programma nazionale per le linee guida. (www.pnlg.it)
4. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures-1998*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 1998.
5. Ries LA et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review 1973-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
6. Struwing JP et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-08.
7. Easton DF et al. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-71.
8. Yancik R et al. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results program data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 639-47.
9. Stratton JF et al. A systematic review and metaanalysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 493-99.
10. Auranen A et al. Cancer incidence in the first-degree relatives of ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 280-84.
11. Easton DF et al. Cancer mortality in relatives of women with ovarian cancer: the OPCS study. *Int J Cancer* 1996; 65: 284-94.
12. Schildkraut et al. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456-66.

13. Sutcliffe S et al. Ovarian cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000; 87: 110-17.
14. Easton DF et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
15. Pharoah PD et al. The genetics of ovarian cancer. *Best Practice & Research. Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 449-68.
16. Narod SA et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995; 64: 394-98.
17. Johansson O et al. Pregnancy associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352: 1359-60.
18. Phelan CM et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nature Genetics* 1996; 12: 309-11.
19. Levine DA et al. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer: results from a case-series. *Cancer Res* 2001; 61: 908-11.
20. Brunet JS et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 and BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 761-66.
21. Narod SA et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *New Engl J Med* 1998; 339: 424-28.
22. Narod SA et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-70.
23. Wheeler JM et al. DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut* 2000; 47: 148-53.
24. Aarnio M et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-18.
25. Coughlin SS et al. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 367-75.
26. Lacey JV et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
27. National Cancer Institute. Ovarian Cancer (PDQ®) Prevention (<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/ovarian/>)
28. Whittemore AS et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-203.
29. Shu XO et al. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 92-96.
30. Risch HA et al. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1409-15.
31. Harlow BL et al. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 19-26.
32. Heintz AP et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer: a review. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 127-35.
33. Hankinson SE et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 708-14.
34. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650-55.
35. Piver MS et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993; 71: 582-88.
36. Modan B et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and non-carriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235-40.
37. Ursin G et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678-81.
38. Kennedy RD et al. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet* 2002; 360: 1007-14.

39. Hankinson SE et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76: 284-90.
40. Godard B et al. Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 403-10.
41. Tobacman JK et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982; 2: 795-97.
42. Piver MS et al. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71: 2751-55.
43. Struewing JP et al. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 33-35.
44. Colgan TJ et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1283-89.
45. Lu KH et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2728-32.
46. Coukos G et al. Prophylactic oophorectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002; 16: 597-609.
47. Colditz GA et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
48. Aitken JM et al. Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *BMJ* 2:325-328, 1973
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 10 8411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
50. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH Consensus Conference. Ovarian Cancer. Screening, treatment and follow up. *JAMA* 1995; 273: 491-97.
51. Burke W et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1998; 277: 997-1003.
52. Schrag D et al. Decision analysis: effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465-71.
53. Grann VR et al. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA-1 positive or BRCA-2 positive patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 979-85.
54. van Roosmalen MS et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2092-100.
55. Rebbeck TR et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-79.
56. Rebbeck TR et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
57. Kauff ND et al. Risk–reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
58. Scheuer L et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-68.
59. Wagner TM et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations: Austrian hereditary breast and ovarian cancer group. *Br J Cancer* 2000; 82: 1249-53.
60. Meijers-Heijboer EJ et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 and BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.
61. Swisher E. Hereditary cancers in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 450-63.
62. Meiser B et al. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. *Psychooncology* 2000; 9: 496-503.

63. Fry A et al. Deciding about prophylactic oophorectomy: what is important to women at increased risk of ovarian cancer? *Prev Med.* 2001;33(6):578-85.
64. Reich H. Issues surrounding surgical menopause. Indications and procedures. *J Reprod Med.* 2001;46(3 Suppl):297-306.
65. Paley PJ et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecologic Oncology* 2001; 80: 176-80.
66. Hankinson SE et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813-18.
67. Schwartz PE. The role of prophylactic oophorectomy in the avoidance of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 175-84.
68. Coukos G et al. Prophylactic oophorectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 597-609.
69. Piver MS. Prophylactic oophorectomy: reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist* 1996; 1: 326-330.
70. Gross CP et al. Factors affecting prophylactic oophorectomy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 962-68.
71. Smith RA et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer. J Clin* 2002; 52: 8-22.
72. MacDonald ND et al. Is there a place for screening in ovarian cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 155-57.
73. Smith LH et al. Detection of malignant ovarian neoplasm(s): a review of the literature. I. Detection of the patient at risk; clinical, radiological and cytological detection. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39: 313-28.
74. Dørum A et al. Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1645-51.
75. Bourne TH et al. The potential role of serum Ca125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 379-85.
76. Karlan BY et al. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995; 76 (10S): 2011-15.
77. Van Nagell JR et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991; 68: 458-62.
78. Fleischer AC et al. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 101-06.
79. Weiner Z et al. Screening for ovarian cancer in women with breast cancer with transvaginal sonography and color flow imaging. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 387-93.
80. Bourne TH et al. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 92-97.
81. Bourne TH et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Brit Med J* 1993; 306: 1025-29.
82. Jacobs IJ et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1207-10.
83. American College of Physicians. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121: 141-42.
84. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994; 869-81.
85. Burke W et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
86. Columbia University Medical Center. Guide to clinical preventive services, Second Edition (<http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/gcps0024.html>)
87. Berchuck A et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2433-37.
88. Rubin SC et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335: 1413-16.

89. Ben David Y et al. National Israeli Study of Ovarian Cancer: Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 463-66.
90. Aida H et al. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 235-40.
91. Buller RE et al.: Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1196-202.
92. Jóhannsson OT et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16: 397-404.

Capitolo 3. La diagnosi istopatologica dei carcinomi dell'ovaio

Introduzione

La totipotenzialità dell'epitelio celomatico si esplica non solo nel processo embriogenetico degli organi genitali interni e delle sierose, ma anche come “protogenotipo” di neoplasie epiteliali ovariche (e non solo) molto diverse tra loro sia morfologicamente sia biologicamente. L'epitelio celomatico, formatosi tra la terza e la quarta settimana di vita embrionale dal mesoderma somatosplanchnico, rivestendo dapprima la cavità omonima, andrà successivamente a costituire, ispessendosi, sia le creste genitali (abbozzo gonadico indifferenziato) sia, per invaginazione longitudinale, i dotti genitali mesonefrico e paramesonefrico, bilateralmente all'intestino primitivo.

Le cellule germinali primordiali, raggiunte le creste genitali nel corso della quarta, quinta e sesta settimana, indurranno in tale sede la proliferazione dell'epitelio celomatico con formazione dei cordoni sessuali primitivi. Questi, nell'embrione geneticamente femminile, verranno a costituire, continuando a proliferare, i cordoni sessuali secondari o corticali della gonade definitiva. Tale proliferazione avverrà inglobando le cellule germinali primordiali. Oltre alla definitiva differenziazione in senso femminile della gonade, con la partecipazione anche degli estrogeni placentari e materni, si avrà lo sviluppo, in senso cranio-caudale, dai dotti paramesonefrici, dei dotti del Müller che, congiungendosi medialmente, raggiungeranno all'ottava settimana la parete posteriore del seno urogenitale di origine endodermica.

Da quanto sinora sinteticamente esposto, risulta evidente il “protagonismo” dell'epitelio celomatico che, come mostra l'embriologia, è da considerarsi il progenitore di tutte le strutture epiteliali degli organi genitali interni femminili, con esclusione della vagina.

In particolare, è dall'epitelio celomatico che prende origine la maggior parte delle neoplasie dell'ovaio. Queste, infatti, secondo la classificazione WHO 1999¹, sono costituite per circa il 90% dai tumori della superficie epitelio-stromale e comprendono:

- tumori sierosi (benigni, borderline o a basso potenziale di malignità, maligni)
- tumori mucinosi (simil-endocervicali o di tipo intestinale, benigni, borderline o a basso potenziale di malignità, maligni)
- tumori endometrioidi (benigni, maligni)
- tumori a cellule chiare (benigni, borderline o a basso potenziale di malignità, maligni)
- tumori a cellule transizionali (benigni, *borderline* o proliferanti, maligni)
- tumori a cellule squamose
- tumori epiteliali misti (benigni, borderline o a basso potenziale di malignità, maligni)
- carcinoma indifferenziato.

Una percentuale minore di neoplasie è rappresentata da:

- tumori dei cordoni sessuali-stromali
- tumori a cellule germinali
- gonadoblastoma
- tumori a cellule germinali-cordoni sessuali di tipo non gonadoblastoma
- tumori della rete ovarii
- tumori mesoteliali
- tumori di origine incerta
- malattia trofoblastica gestazionale
- tumori dei tessuti molli non specifici dell'ovaio
- linfoma maligno, leucemia, plasmacitoma
- tumori inclassificati
- tumori metastatici (in certe casistiche rappresentano fino al 20% dei tumori ovarici maligni).

In conclusione, è ipotizzabile che le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio siano riconducibili tutte a un'unica cellula capostipite che potrebbe essere definita “protogenotipo”: è l'embriologia a dimostrarlo, oltre all'identità morfologica e biologica di tali tumori qualora si manifestino in organi genitali diversi.

Nonostante i tumori epiteliali maligni dell'ovaio costituiscano il sesto cancro più frequente nel sesso femminile², non sembra al momento attuabile un programma di screening preventivo. Questo, infatti, dovrebbe rispondere ad alcuni requisiti fondamentali:

- a. la patologia dovrebbe essere sufficientemente frequente;
- b. l'organo da investigare dovrebbe essere sufficientemente accessibile;
- c. dovrebbero essere note le lesioni precancerose;
- d. si dovrebbe dimostrare la reale efficacia, in relazione alla sopravvivenza, di una diagnosi precoce³.

Pertanto, tentativi di *screening* basati sulle tecniche a ultrasuoni, spesso in associazione con la determinazione dei livelli serici di Ca125, non sembrano aver fornito un utile contributo all'identificazione dei tumori maligni dell'ovaio nelle loro fasi iniziali⁴.

Quindi, compito fondamentale del patologo sembra essere, allo stato attuale, quello di fornire al clinico informazioni chiare relative alla prognosi (stadio clinico-patologico FIGO-TNM, *grading*, immunofenotipo della neoplasia) considerando che la stadiazione FIGO-TNM anatomico-patologica postchirurgica e la subclassificazione della malattia extraovarica sono gli indicatori prognostici più importanti per i tumori epiteliali maligni dell'ovaio^{5, 6}. Tali dati dovrebbero consentire al clinico sia un adeguato trattamento terapeutico che un *follow up* più personalizzato della paziente.

Esame istopatologico estemporaneo

E' raccomandato l'uso del criostato (maggiore maneggevolezza, sezioni più sottili 6-8 μ) e colorazione standard (ematossilina/eosina) o blu di toluidina.

L'esame comprende le seguenti fasi:

- **esame macroscopico**, con descrizione di forma, consistenza e dimensioni della neoformazione e del profilo e aspetto della capsula se presente (uniforme, liscia, presenza o meno di arborescenze sulla sua superficie e loro estensione);
- **descrizione della neoplasia al taglio**, relativamente a colore, aspetto, presenza o meno di aree necrotiche ed emorragiche, se la neoformazione è solida. Se è parzialmente cistica o cistica in toto descrizione del contenuto e annotazione dell'eventuale presenza, sulla superficie interna, di macro o micro escrescenze;
- **campionatura mirata e multipla della lesione**, assolutamente indispensabile, in particolare quando la diagnosi istologica intraoperatoria nei primi campioni non è di carcinoma franco, ma di tumore sieroso *borderline* (dai dati riportati in letteratura tali neoplasie hanno un'incidenza del 10% circa nell'ambito dei tumori epiteliali) oppure di tumori a istotipo diverso quali i mucinosi (struttura complessa), gli endometrioidi (eventuale presenza di aree di TMMM), eccetera.

A tale proposito si ritiene opportuno segnalare la diversa incidenza istotipica, in percentuale, dei tumori epiteliali dell'ovaio (tabella 1)^{5, 7-13}.

Tabella 1 Incidenza percentuale degli istotipi dei tumori epiteliali dell'ovaio

	Benigni	Proliferanti atipici (borderline)	Carcinoma	Totale
sierosi	30,7	5,5	16,5	52,7
mucinosi	23,7	3,8	3,6	31,1
endometrioidi	(a)	0,4	5,7	6,1
cellule chiare	(a)	0,2	2,4	2,6
cellule transizionali	3,1	0,1	(b)	3,2
indifferenziati		-	2,1	2,1
misti	0,5	0,1	1,8	2,4
totale	57,5	9,9	32,6	100

modificata da¹⁴

(a) meno dello 0,5%

(b) questa percentuale non è accurata poiché vecchi studi non contemplano questa categoria

Esame citodiagnostico estemporaneo

Per apposizione sul pezzo, per agoaspirazione¹⁵: ha scarso valore diagnostico in sede intraoperatoria poiché tali neoplasie sono, in genere, complesse.

La citomorfologia può indicare grossolanamente se si è in presenza di una lesione benigna o maligna.

Se non vi sono alternative a questa metodica, si raccomanda di eseguire gli strisci per apposizione mirata, dopo aver evidenziato le aree sospette (colorazione con blu di toluidina o ematossilina/eosina).

E' indispensabile, inoltre, eseguire il prelievo del liquido di lavaggio peritoneale o ascitico^{16, 17, 18} per la ricerca di eventuali cellule neoplastiche sempre prima di qualsiasi manovra chirurgica, in considerazione dell'importanza che tale reperto assume per la diagnosi definitiva nella stadiazione FIGO e TNM.

NB. Per una diagnosi intraoperatoria soddisfacente vi deve essere comunque una stretta collaborazione tra il patologo e il chirurgo, che dovrà procedere a un'attenta esplorazione dei visceri pelvici ed extrapelvici, rendendone partecipe il patologo.

Diagnosi postoperatoria

Per l'allestimento dei preparati istologici definitivi è raccomandata una campionatura estensiva, con prelievi per ogni centimetro della neoplasia se essa ha un diametro inferiore ai 10 cm, due campionature per ogni centimetro se il suo diametro è superiore a 10 cm.

La diagnosi istopatologica viene effettuata in base alla Classificazione anatomopatologica dei tumori dell'ovaio¹.

Diagnosi istopatologica dei tumori borderline

Tali neoplasie costituiscono, attualmente, un capitolo controverso nell'ambito della patologia neoplastica dell'ovaio. Non vi è, infatti, a tutt'oggi, un accordo tra i patologi riguardo il loro inquadramento nosologico. Per Kurman il termine *borderline* esprime un concetto nebuloso al quale non corrisponde un chiaro trattamento terapeutico della neoplasia, che rimane indefinita nel suo comportamento biologico benigno o potenzialmente maligno. La proposta classificativa di Kurman¹⁹ prevede, pertanto, l'abolizione del termine *borderline* almeno per i tumori sierosi e mucinosi dell'ovaio e la loro riclassificazione (tabella 2).

Tabella 2 Classificazione dei tumori *borderline* secondo Kurman (19)

Tumori sierosi	Tumori mucinosi
cistoadenoma sieroso	cistoadenoma mucinoso
tumore sieroso proliferante atipico	tumore mucinoso proliferante atipico
carcinoma sieroso micropapillare	carcinoma mucinoso
carcinoma sieroso	

Fattori prognostici anatomopatologici

I fattori prognostici prettamente anatomopatologici sono di non facile interpretazione in tali neoplasie, data la loro complessità. L'indicatore prognostico universalmente accettato, come già detto, è la stadiazione FIGO-TNM (tabella 3) e, nelle forme più avanzate, è dato dal volume della malattia residua²⁰.

L'istotipo può essere un fattore prognostico valido solo se riferito allo stadio. La stadiazione dei carcinomi ovarici sembra essere strettamente correlata al tipo istologico della neoplasia. Infatti, approssimativamente il 50% delle neoplasie diagnosticate allo stadio I è rappresentato da carcinomi mucinosi e a cellule chiare, il 43% da carcinomi endometrioidi e solo il 16% da carcinomi sierosi²⁰.

Ciò starebbe a indicare una maggiore rapidità di sviluppo delle forme sierose e quindi una loro maggiore aggressività biologica.

Altri indicatori prognostici sono il *grading* istopatologico e la ploidia (sebbene quest'ultima sia ancora oggetto di studio).

Molti studi sottolineano il grado di differenziazione istologico come importante fattore prognostico, non contestabile nella sua validità per stabilire l'aggressività biologica della neoplasia. Tuttavia, la non univoca interpretazione dei criteri morfologici classici a cui dovrebbero fare riferimento i patologi per la sua determinazione (architettura, grado nucleare e numero delle mitosi) ne riduce la riproducibilità particolarmente nei gradi intermedi.

Un criterio più facilmente riproducibile tra i patologi, perché più semplice, potrebbe essere quello di classificare le neoplasie ovariche, in base agli aspetti morfologici, in:

- neoplasie a basso grado di malignità
- neoplasie ad alto grado di malignità²¹.

Tale suddivisione infatti, più agevole per il patologo, sarebbe anche più comprensibile per il clinico che dovrà approntare una terapia oncologica.

La ploidia (citometria statica o a flusso), infine, ha controversa utilità prognostica, alti costi e laboriosità²¹.

Altri fattori anatomopatologici in corso di valutazione sono:

- il profilo antigenico della neoplasia (immunofenotipo) basato sulla presenza dei recettori ER e PR²², Ki67, p53²³, c-erbB 2^{24, 25, 26, 27, 28}, bcI2, bax²⁹; K-ras^{30, 31, 32}, c-myc^{33, 34};
- la biologia molecolare per eventuale terapia mirata individuale.

Tabella 3 Stadiazione secondo i sistemi TNM (5) e FIGO (4)

TNM	Ovaio	FIGO
T1	limitato alle ovaie	I
T1a	un ovaio, capsula integra	IA
T1b	entrambe le ovaie, capsula integra	IB
T1c	rottura capsulare, tumore sulla superficie, cellule neoplastiche nell'ascite o nel lavaggio peritoneale	IC
T2	estensione alla pelvi	II
T2a	utero, tuba/e	IIA
T2b	altri tessuti pelvici	IIB
T2c	cellule neoplastiche nell'ascite o nel lavaggio peritoneale	IIC
T3 e/o	metastasi peritoneali extrapelviche	III
N1	e/o metastasi nei linfonodi regionali	
T3a	metastasi peritoneali microscopiche	IIIA
T3b	metastasi peritoneali macroscopiche ≤2 cm	IIIB
T3c e/o	metastasi peritoneali >2 cm e/o	IIIC
N1	metastasi nei linfonodi regionali	
M1	metastasi a distanza (escluse quelle peritoneali)	IV

Bibliografia

1. Scully RE et al. Histological typing of ovarian tumours. In: World Health Organization - International histological classification of tumours. New York: Springer, 1999 (2nd ed): 4-9.
2. Boyle P et al. Towards cancer control in women. J Epidemiol Biostat 1998; 3: 137-168.
3. Seidman DJ et al. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed) Blaunstein's pathology of the female genital tract. New York: Springer, 2002 (5th ed): 792.
4. Werness BA et al. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 48-63.
5. Pecorelli S (ed) FIGO Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. J Epidemiol Biostat 1998; 23: 1-168.
6. TNM Classificazione dei tumori maligni (UICC). Trad. ital. Milano: Raffaello Cortina, 2002 (6a ed).
7. Buttini M et al. Low malignant potential ovarian tumours: a review of 175 consecutive cases. Aust NZJ Obstet Gynaecol 1997; 37: 100-03.
8. Katsube Y et al. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasm diagnosed in the Denver Standard Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. Int J Gynecol Pathol 1982; 1: 3-16.

9. Koonings PP et al. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 921-26.
10. Partridge EE et al. The National Cancer Data Base report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. *Cancer* 1996; 78: 2236-46.
11. Russell P. The pathological assessment of ovarian neoplasm. II. The "proliferating" epithelial tumours. *Pathology* 1979; 11: 251-82.
12. Russell P. The pathological assessment of ovarian neoplasm. III. The malignant "epithelial" tumours. *Pathology* 1979; 11: 493-532.
13. Tuncer ZS et al. Benign epithelial ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 391-93.
14. Seidman DJ et al. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed) *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer, 2002 (5th ed), 811.
15. Sherman ME. Cytopathology. In: Kurman RJ (ed) *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer, 1994 (4th ed), 1097-130.
16. Bibbo M et al. Peritoneal washings and ovary. In: Bibbo M (ed) *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: Saunders, 1997 (2nd ed), 315-23.
17. Naylor B. Pleural, peritoneal and pericardial fluids. In: Bibbo M. (ed) *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: Saunders, 1997 (2nd ed), 551-621.
18. Zuna RE et al. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 980-87.
19. Silva EG, Kurman RJ et al. Symposium: Ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281-302.
20. Seidman DJ et al. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed) *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer, 2002 (5th ed), 805-07.
21. Seidman DJ et al. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ (ed) *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer, 2002 (5th ed), 808-09.
22. Geisinger KR et al. Characterization of a human ovarian carcinoma cell line with estrogen and progesterone receptors. *Cancer* 1989; 63: 280-288.
23. Henriksen R et al. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki67 expression and flow cytometry. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 301-06.
24. Huettnner PC et al. neu oncogene expression in ovarian tumors: a quantitative study. *Mod Pathol* 1992; 5: 250-56.
25. Kacinski BM et al. NEU protein overexpression in benign, borderline, and malignant ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 245-53.
26. Klapper LN et al. The ErbB-2/Her2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4995-5000.
27. Ross JS et al. HER-2/neu oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization in epithelial tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 311-16.
28. Singleton TP et al. An activation of c-erbB-2 and prognosis in ovarian carcinoma: comparison with histologic type, grade and stage. *Cancer* 1994; 73: 1460-66.
29. Marone M et al. Bcl-2, bax, bcl-x1 and bcl-xs expression in normal and neoplastic ovarian tissues. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 517-21.
30. Enomoto T et al. K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. *Am J Pathol* 1991; 139: 777-85.
31. Teneriello MG et al. P53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993; 53: 3103-08.
32. Yaginuma et al. ras oncogene product p21 expression and prognosis of human ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 45-50.
33. Baker VV et al. c-myc in amplification in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 340-42.
34. Sasano H et al. Immunolocalization of c-myc oncoprotein in mucinous and serous adenocarcinomas of the ovary. *Hum Pathol* 1992; 23: 491-95.

Capitolo 4. La gestione della massa pelvica

Introduzione

In ginecologia tumescenza o massa pelvica sono sinonimi di tumescenza annessiale e quest'ultima di tumescenza ovarica dato che la patologia ovarica costituisce il dilemma e pericolo maggiore della pelvi femminile. Il corretto inquadramento diagnostico di tali formazioni è presupposto fondamentale per la corretta gestione clinica della patologia.

Percorso diagnostico-terapeutico

Il primo elemento clinico di cui si deve tenere conto è riferibile ai criteri epidemiologico-anamnestici. Non esistono in letteratura dati definitivi circa la prevalenza della massa pelvica nella donna né tantomeno sulla possibilità di diagnosi con il solo esame clinico. Nonostante ciò, si può tentare di dare una stima della prevalenza della massa pelvica nella popolazione femminile partendo dai dati di letteratura relativi agli studi di *screening* del carcinoma ovarico¹. Escludendo dal computo i leiomiomi uterini (la patologia in assoluto più frequente che si manifesta come massa pelvica) e assumendo che l'accuratezza delle indagini di *screening* sia riproducibile ovunque, si può stimare che circa l'1,5-2% della popolazione femminile di età superiore ai 40 anni sia affetta da una patologia pelvica che clinicamente si esprime come massa.

L'iter diagnostico al quale deve essere sottoposta una paziente con tali caratteristiche non può prescindere da un'accurata e dettagliata raccolta anamnestica e dall'esame clinico generale che spesso consentono un primo inquadramento diagnostico permettendo di differenziare masse di origine genitale (ovaio, tuba, corpo uterino) da masse a partenza extragenitale intraddominale (apparato gastroenterico o urinario) o extraddominale (parete addominale, retroperitoneo, sistema nervoso centrale, patologie infettive). Intervenire chirurgicamente con una laparotomia esplorativa per una massa pelvica non ancora ben definita dal punto di vista diagnostico espone nel 25% circa dei casi al confronto intraoperatorio con patologie extraginecologiche, con evidenti implicazioni immediate di appropriata gestione in sala operatoria e anche di responsabilità professionale².

La possibilità di trovare una neoplasia maligna dell'ovaio varia in rapporto all'età delle pazienti: l'incidenza di cancro dell'ovaio è di circa 4/100.000 donne all'anno nel gruppo di età compresa tra i 25 e i 29 anni e sale a valori di 48/100.000 donne all'anno nel gruppo di età tra i 75 e i 79 anni (tabella 1).

Tabella 1 Percentuali di neoplasie ovariche benigne o maligne per fasce di età (3)

	20-29 anni	30-39 anni	40-49 anni	50-59 anni	60-69 anni	>70 anni	Totale
benigna	94%	83%	60%	51%	49%	75%	78%
<i>borderline</i>	2%	5%	6%	3%	4%	0%	3%
maligna	4%	12%	43%	46%	47%	25%	19%

Inoltre mentre nelle donne di età superiore ai 40 anni le neoplasie maligne di tipo epiteliale dominano per frequenza, nelle pazienti più giovani (20-39 anni) i tumori germinali e dei cordoni sessuali (considerati globalmente) pareggiano per frequenza quelli di tipo epiteliale (tabella 2).

Tabella 2 Frequenza dei diversi tipi di neoplasie per fasce di età (4)**Neoplasie ovariche benigne**

	20-39 anni	40-49 anni	>50 anni	Totale
sierose	16%	43%	52%	26%
mucinoso	12%	6%	15%	12%
tumore di Brenner	2%	1%	4%	1%
cisti dermoidi	70%	43%	16%	57%
struma ovarii	0%	3%	0%	1%
fibromi-tecomi	2%	3%	14%	4%

Neoplasie ovariche maligne

	20-39 anni	40-49 anni	>50 anni	Totale
sierose	39%	40%	50%	45%
mucinoso	6%	9%	12%	10%
miste	0%	4%	5%	4%
endometrioidi	8%	9%	14%	14%
indifferenziate	6%	22%	14%	14%
a cellule chiare	0%	9%	3%	4%
cordoni sessuali	25%	4%	1%	7%
germinali	17%	2%	1%	5%

Queste informazioni di carattere epidemiologico-descrittivo rappresentano la base comune su cui si fonda il ragionamento diagnostico che deve integrare, oltre all'esame clinico, anche i risultati ottenuti da altre metodiche di indagine: esame ultrasonografico, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), dosaggio di

marcatori tumorali sierici e/o urinari, biopsie con ago sottile eco o TC guidate, laparoscopia.

Fra tutti, l'ecografia (sia con approccio transaddominale che transvaginale) rappresenta l'indagine che offre le migliori opportunità diagnostiche, grazie alla sua capacità di definire con accuratezza le caratteristiche morfologiche degli organi pelvici e alla possibilità di eseguire contestualmente anche la valutazione dinamica quali-quantitativa della vascolarizzazione della massa (visualizzabile sia come immagine a colori che sotto forma grafica di un onda di flusso sisto-diastolica) (tabella 3).

Tabella 3 Criteri ecografici di classificazione delle masse pelviche

Classificazione ecografica	Rilievi morfologici	Definizione
classe I	<ul style="list-style-type: none"> - diametro <5 cm - parete sottile, liscia - contenuto anecogeno - assenza di setti o max 3 setti sottili - assenza di liquido libero nel cavo del Douglas 	probabilmente benigna
classe II	<ul style="list-style-type: none"> - diametro tra 5 e 10 cm - parete liscia regolare, spessa e/o - contenuto liquido ipoecogeno o solido omogeneo e/o - più di 3 setti sottili e/o - setti spessi ma regolari e/o - assenza di vegetazioni endocistiche e/o - assenza di liquido libero peritoneale 	dubbia
classe III	<ul style="list-style-type: none"> - se nessuna delle precedenti caratteristiche di classe I e II viene osservata, anche come singolo criterio 	probabilmente maligna

Il dosaggio dei marcatori tumorali sierici (in particolar modo della glicoproteina Ca125, considerata il gold standard dei marker tumorali nella patologia ovarica epiteliale maligna) integrato con i risultati dell'indagine ecografica ha permesso di ottenere alti livelli di accuratezza diagnostica (tabella 4).

Tabella 4 Associazione dell'ecografia con il dosaggio del Ca125

Autore	Parametri	Sensibilità	Specificità
Jacobs, 1990 ⁵	- US sospetto/positivo - Ca125 >35 - postmenopausali	85%	97%
Schneider, 1993 ⁶	- US sospetto/positivo - Ca125 >35 - flussimetria Doppler positiva	82%	93%
Maggino, 1994 ⁷	- US sospetto/positivo - Ca125 >35 - postmenopausali	99%	49%
	- US sospetto/positivo - Ca125 >65 - postmenopausali	85%	78%
Finkler, 1988 ⁸	- US sospetto/positivo - Ca125 >35 - premenopausali	Valore predittivo positivo 36%	Valore predittivo negativo 80%
	- US sospetto/positivo - Ca125 >35 - postmenopausali	94%	80%
Parker, 1994 ⁹	- US negativo - postmenopausali	-	71%
	- US negativo - Ca125 <35 - postmenopausali	-	100%

Documentata ecograficamente la presenza di una massa annessiale, la sua gestione dipende quindi dalla combinazione di differenti fattori predittivi tra cui i più importanti sono:

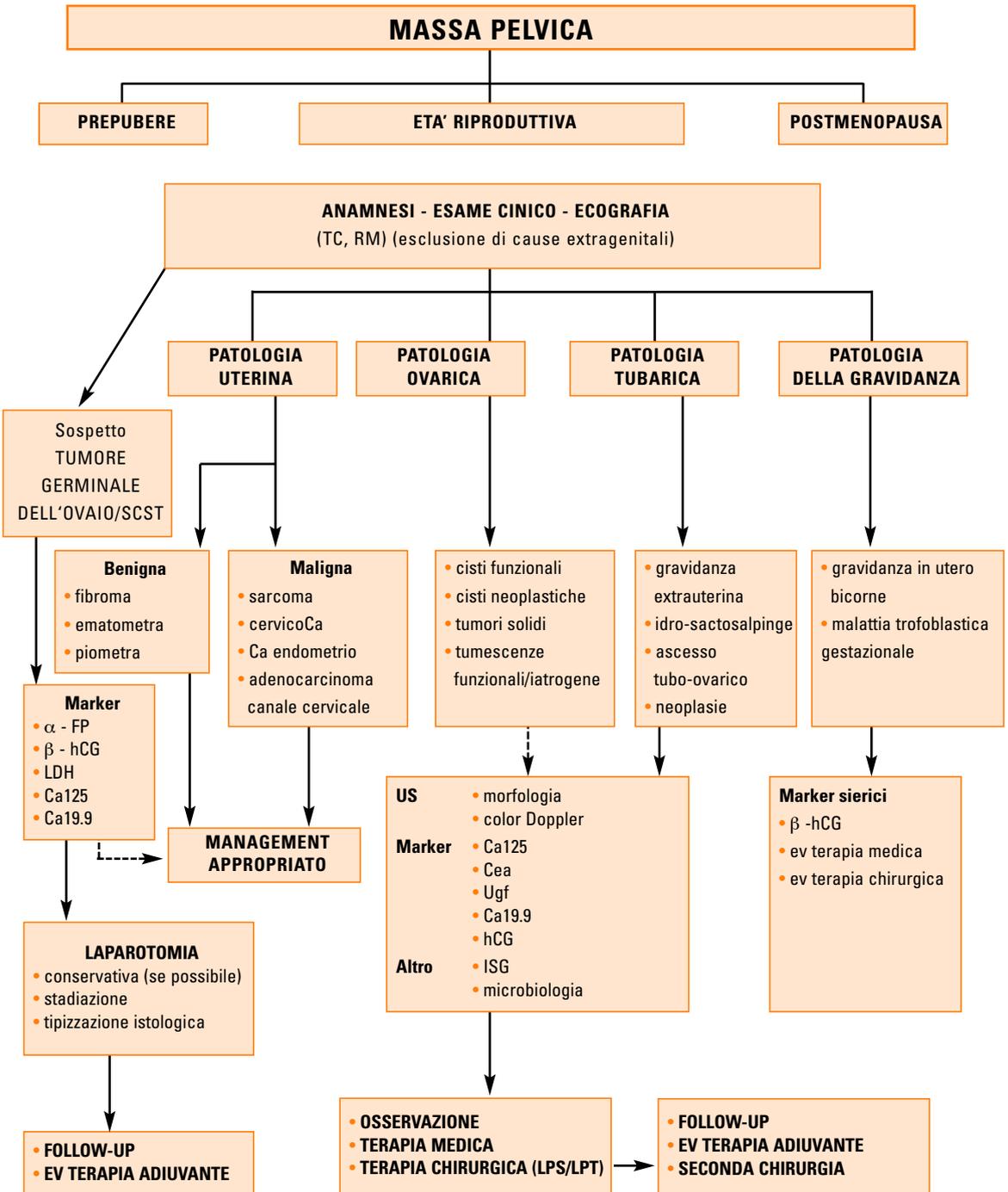
- l'età e lo stato menopausale
- le dimensioni della massa
- le caratteristiche ecografiche morfologiche e di vascolarizzazione
- la presenza di eventuale sintomatologia
- il livello del Ca125 sierico (e di altri marcatori se il valore del Ca125 è entro valori normali)
- la unilateralità o bilateralità.

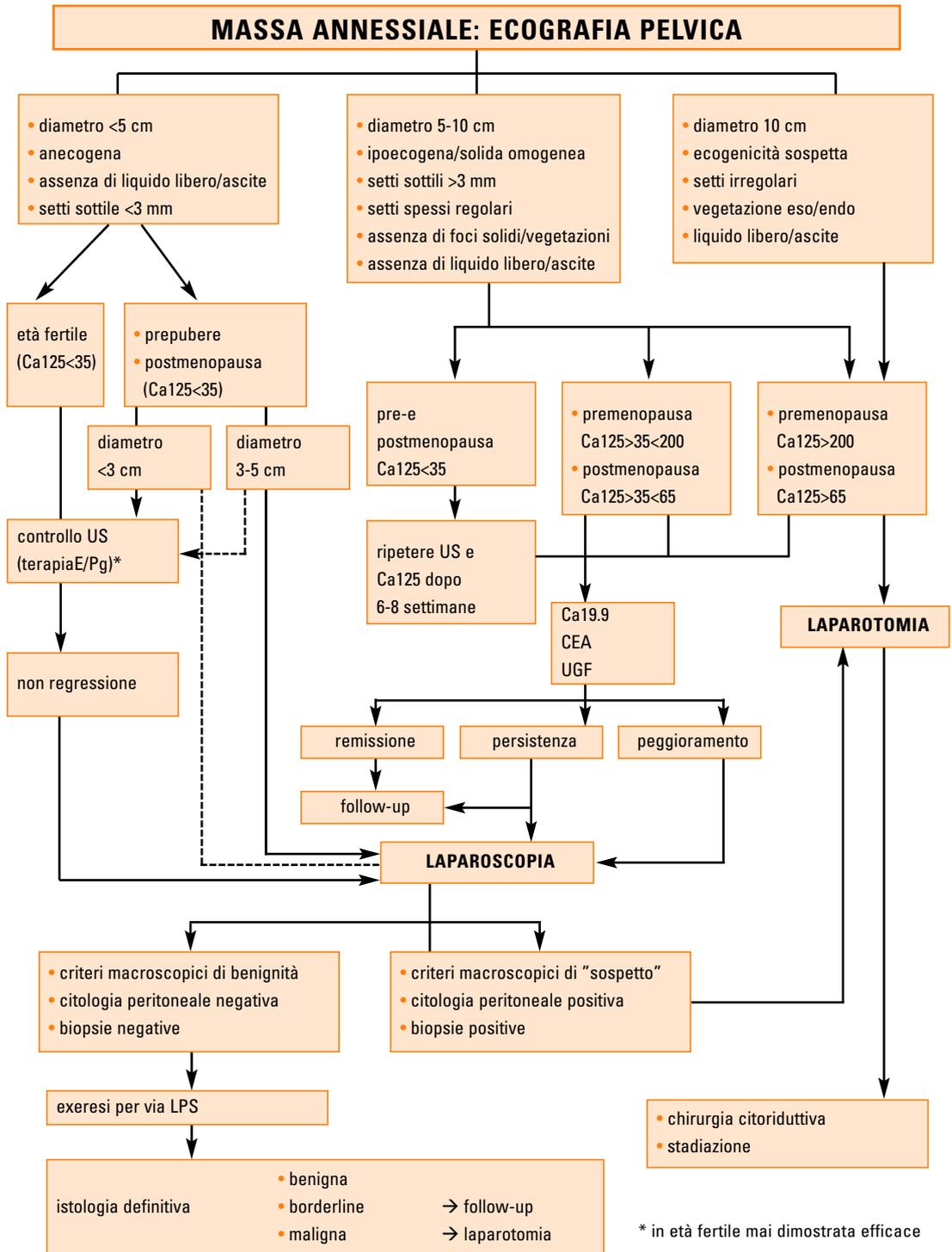
Conclusioni

- Mentre può essere considerato opportuno un atteggiamento di attesa vigile anche di fronte a masse annessiali di una certa dimensione (6-10 cm) in donne in età premenopausale e con valori di Ca125 normali o non particolarmente alti, la maggior parte delle masse ovariche nelle donne in età postmenopausale richiederà una valutazione chirurgica.
- E' comunque da sottolineare che nonostante esista una notevole varietà di parametri clinici, di laboratorio e di diagnostica per immagini, nessuna combinazione di questi fattori può considerarsi accurata al 100% nel predire la presenza di un processo neoplastico maligno in particolar modo nella diagnostica delle lesioni allo stadio iniziale¹⁰.

Raccomandazioni

- A Le neoplasie ovariche e i loro eventuali precursori debbono essere identificati il più precocemente possibile.**
- A Interventi demolitivi vanno eseguiti su indicazione più precisa, in quanto sono coinvolti organi essenziali per la capacità riproduttiva e per l'equilibrio bio-ormonale e psichico della donna.**





Bibliografia

1. Campbell S et al. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989; 299: 1363-67.
2. Lin JY et al. Diagnoses after laparotomy for a mass in the pelvic area in women. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 333-38.
3. Jeston JF et al. Forty-five years of cancer incidence in Connecticut: 1935-1979. *MCI Monograph*, 1986; 70: 383.
4. Koonings PP et al. Relative frequency of ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynaecol* 1989; 79: 921-26.
5. Jacobs IJ et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-29.
6. Schneider VL et al. Comparison of Doppler with two-dimensional sonography and CA125 for prediction of malignancy of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 983-88.
7. Maggino T et al. Prospective multicenter study on CA125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 117-23.
8. Finkler NJ et al. Comparison of serum CA125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 659-64.
9. Parker WH et al. A multicenter study of laparoscopic management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 733-37.
10. Pecorelli S et al. *Massa pelvica: diagnosi e terapia*. Collana di ginecologia e ostetricia nella pratica clinica. Milano: Paletto Editore, 1996.

Capitolo 5. Il trattamento chirurgico

La chirurgia e la chemioterapia a base di platino rappresentano il gold standard del trattamento del carcinoma ovarico.

Il trattamento chirurgico si differenzia in base alla fase di evoluzione della malattia e può avere implicazioni diverse a seconda che si tratti di stadi iniziali, avanzati o di recidiva.

Stadiazione

La stadiazione del carcinoma ovarico si fonda sui reperti chirurgici del primo intervento laparotomico e sull'esame anatomopatologico dei campioni inviati.

La stadiazione chirurgica deve iniziare con una incisione verticale mediana tale da permettere l'ispezione, la palpazione e la biopsia di tutte le superfici peritoneali. Secondo quanto previsto dal FIGO Cancer Committee¹ le pazienti devono essere sottoposte a: lavaggio delle cavità peritoneale pelvica e addominale o aspirazione del liquido peritoneale libero o dell'ascite da inviare per esame citologico; isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale; omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente) e appendicectomia; in assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi di impianto di neoplasia per caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro); in presenza di noduli peritoneali neoplastici inferiori a 2 centimetri di diametro, asportazione selettiva di linfonodi pelvici e aortici (tabella 1).

La completezza della stadiazione chirurgica varia molto in base allo specialista che la esegue e, secondo Mayer e colleghi, il ginecologo oncologo esegue un corretto *staging* nel 97% dei casi, il ginecologo nel 53% e il chirurgo generale nel 35%².

Tabella 1 Stadiazione chirurgica FIGO¹

- citologia del liquido di lavaggio peritoneale
- isterectomia totale extrafasciale
- annessiectomia bilaterale
- omentectomia
- biopsie peritoneali multiple
- appendicectomia
- linfadenectomia selettiva pelvica e aortica

Trattamento chirurgico

Carcinoma ovarico iniziale

Il trattamento chirurgico delle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale consiste in: laparotomia con isteroannessiectomia bilaterale; omentectomia infracolica; linfadenectomia pelvica e aortica; biopsie peritoneali multiple (tabella 2).

Alcuni casi ben selezionati di pazienti giovani affette da malattia iniziale e desiderose di prole possono beneficiare di terapia chirurgica “conservativa” (per esempio: citologia del liquido peritoneale, annessiectomia monolaterale o enucleazione del tumore, biopsie peritoneali multiple, omentectomia, asportazione linfonodi pelvici e aortici)^{3, 4}.

Nei casi di adenocarcinoma endometriode dell’ovaio, come parte integrante del *management* chirurgico dovrebbe essere eseguita di routine un’isteroscopia con una biopsia endometriale, allo scopo di evidenziare l’eventuale presenza di un tumore sincrono dell’endometrio (descritto in circa il 25% dei casi)⁵.

La terapia chirurgica “conservativa” può essere proposta a tutte le pazienti affette da tumori ovarici al primo stadio, ma bisogna sempre tenere in considerazione che pazienti ad alto rischio (G2-3, istotipo a cellule chiare, stadio Ic) devono sempre essere sottoposte a chemioterapia postoperatoria adiuvante⁶.

Carcinoma ovarico avanzato

La chirurgia citoriduttrice di prima istanza è il momento più importante del trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato. Le procedure da eseguire comprendono sempre: l’isterectomia totale extrafasciale; la annessiectomia bilaterale; la omentectomia totale; la asportazione di linfonodi pelvici e aortici (quando aumentati di volume). E’ di fondamentale importanza l’asportazione, ove possibile, di tutta la malattia macroscopicamente visibile (tabella 3).

Talvolta, allo scopo di eseguire un trattamento chirurgico adeguato queste pazienti devono essere sottoposte ad asportazione di tratti dell’apparato gastrointestinale (più frequentemente l’intestino) o della milza, spesso coinvolti dalla malattia.

La sopravvivenza (globale e libera da malattia) di queste pazienti è direttamente correlata alla quantità di tumore residuo dopo l’intervento chirurgico⁷. Uno studio del Gynecologic Oncology Group ha dimostrato che le mediane di sopravvivenza, per pazienti con residuo tumore inferiore o uguale a 1 cm e di 2 cm (diametro massimo misurabile di malattia), erano rispettivamente di 37 e 31 mesi, mentre con una malattia residua maggiore di 2 cm la sopravvivenza mediana scendeva a 21 mesi⁸.

Attualmente la citoriduzione si definisce ottimale quando il residuo tumore è inferiore

o uguale a 1 cm, in accordo con la definizione proposta dal Gynecologic Oncology Group nel 1986 (protocollo numero 97)⁹.

Tuttavia, in considerazione della diretta correlazione tra residuo tumore e sopravvivenza, l'obiettivo del chirurgo dovrebbe essere, ove possibile, quello di non lasciare malattia residua intraddominale.

Nei casi nei quali non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento senza progressione di malattia dopo i primi 3 cicli di chemioterapia è proponibile una strategia terapeutica innovativa definita “chirurgia di intervallo”. Questa deve essere intesa come procedura chirurgica con intenti citoriduttivi dopo trattamento chemioterapico di induzione^{10, 11}. Un'ulteriore strategia terapeutica, che ha il suo razionale proprio nella chirurgia di intervallo e nell'esperienza retrospettiva non randomizzata di diversi gruppi europei e nordamericani, è rappresentata dalla cosiddetta chemioterapia neoadiuvante. Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per diminuire il rischio di complicanze perioperatorie a parità di risultati terapeutici. Tale approccio è da considerarsi tuttora sperimentale.

In questo ambito è attualmente in corso uno studio randomizzato di fase III (EORTC protocollo numero 55971).

L'efficacia terapeutica della linfadenectomia sistematica pelvica e aortica confrontata con la sola asportazione dei linfonodi ingranditi in casi di carcinoma ovarico avanzato è oggetto di uno studio multicentrico internazionale randomizzato.

Tabella 2 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico iniziale

- isterectomia totale extrafasciale
- annessectomia bilaterale
- omentectomia infracolica
- biopsie peritoneali multiple
- asportazione linfonodi pelvici e aortici

Tabella 3 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico avanzato

- isterectomia totale extrafasciale
- annessectomia bilaterale
- omentectomia totale
- asportazione linfonodi pelvici e aortici
- asportazione di tutta la malattia macroscopica

Nella chirurgia del carcinoma ovarico è necessario un “ginecologo oncologo”?

La chirurgia per il carcinoma ovarico richiede spesso un notevole impegno tecnico. L'obiettivo della citoriduzione ottimale, infatti, talvolta non è raggiungibile se non con l'asportazione di segmenti di intestino (più frequentemente colon-retto), milza, porzioni di diaframma, peritoneo pelvico, eccetera.

I dati della letteratura internazionale suggeriscono che i casi di tumori ginecologici vengono gestiti meglio da personale medico specializzato nel settore, e cioè dal ginecologo oncologo. Nguyen ha riportato i risultati di uno studio condotto su circa 12.000 pazienti affette da carcinoma ovarico e sottoposte a chirurgia di prima istanza da chirurghi generali o da ginecologi oncologi: l'analisi dei dati ha evidenziato che la citoriduzione era stata eseguita in maniera ottimale nel 25% e nel 45% dei casi, considerando rispettivamente i chirurghi generali e i ginecologi oncologi. Inoltre la sopravvivenza delle pazienti trattate dai ginecologi oncologi era significativamente maggiore ($p < 0.004$)¹².

Nel 1969, negli Stati Uniti è stata introdotta la subspecializzazione in oncologia ginecologica al fine di migliorare il trattamento di tali patologie. In Italia ancora non è stato introdotto un reale programma di formazione di ginecologia oncologica, sebbene esistano dei centri specializzati dedicati al trattamento della patologia ginecologica maligna.

Il ginecologo oncologo deve essere in grado di affrontare i problemi inerenti al trattamento delle pazienti affette da tumori ginecologici programmando sia il tipo di terapia/e sia lo schema temporale della/e stessa/e.

In particolare dovrebbe essere in grado di:

- effettuare una chirurgia radicale;
- effettuare una linfadenectomia pelvica e aortica;
- effettuare una splenectomia;
- effettuare una chirurgia urologica e intestinale;
- conoscere ed effettuare il trattamento chemioterapico;
- conoscere i principi di radioterapia e collaborare con il radioterapista;
- possedere nozioni di biologia molecolare.

Al fine di migliorare la gestione delle pazienti affette da neoformazioni annessiali, e utilizzando le indagini diagnostiche preoperatorie precedentemente descritte, è opportuno distinguere tre quadri differenti:

- la patologia annessiale “francamente benigna”
- la patologia annessiale “sospetta”
- la patologia annessiale “francamente maligna”.

Nel primo caso è possibile effettuare la procedura chirurgica anche in centri non spe-

cializzati, sebbene sia comunque raccomandato, nel caso della chirurgia laparoscopica, l'utilizzo dell'endo-bag e l'esame istologico estemporaneo (intraoperatorio).

Nel caso di patologia annessiale sospetta è necessario mettersi in contatto con un centro di ginecologia oncologica preoperatoriamente, eseguire sempre l'esame istologico estemporaneo, e avere un ginecologo oncologo a disposizione nel caso di esame istologico estemporaneo deponente per neoplasia maligna o borderline. Qualora non vi sia disponibilità di un ginecologo oncologo in sede, è auspicabile che la paziente venga direttamente inviata a un centro specializzato.

Nel terzo caso è necessario inviare direttamente la paziente a un centro specializzato nel trattamento della patologia ginecologica maligna.

Bibliografia

1. Staging Announcement: FIGO Cancer Committee. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 383-85.
2. Mayer AR et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992; 47: 223-27.
3. Colombo N et al. Controversial issues in management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 47.
4. Brown CL et al. Preserving fertility in patients with epithelial ovarian cancer (EOC): the role of conservative surgery in treatment of early stage disease. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 249 (abstract).
5. Tidy J et al. Endometrioid carcinoma of the ovary: a retrospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1165-69.
6. Anonymous. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995; 273: 491-97.
7. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-04.
8. Hoskins WJ et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrent-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-66.
9. Omura GA et al. Long follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-50.
10. van der Burg ME et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34.
11. Vergote I et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431-36.
12. Nguyen HN et al. National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival. *Cancer* 1993; 72: 3663-70.

Capitolo 6. La terapia adiuvante negli stadi precoci

Introduzione

Circa un terzo dei carcinomi dell'ovaio è diagnosticato quando ancora la neoplasia è localizzata nella sede primaria e quindi è possibile una resezione chirurgica completa al momento della presentazione iniziale.

La necessità di una terapia adiuvante postchirurgica per queste pazienti è stata fonte di numerosi studi clinici negli ultimi due decenni.

Le prove scientifiche

Le esperienze cliniche acquisite negli ultimi venti anni hanno permesso di definire il ruolo marginale della radioterapia intraperitoneale con fosforo colloidale radioattivo (P32) e della chemioterapia sistemica con alchilanti (melphalan). Studi clinici controllati sia nordamericani sia europei hanno dimostrato che la chemioterapia sistemica contenente platino è in grado di ridurre in modo significativo il tasso di recidive (30-60%) se paragonato al P₃₂ intraperitoneale^{1, 2, 3}, che a sua volta si era già dimostrato equivalente all'alchilante orale per questo impiego terapeutico⁴. Tali studi hanno rappresentato il presupposto scientifico che ha portato a considerare la chemioterapia sistemica contenente platino il trattamento standard per l'impiego in terapia adiuvante negli stadi precoci ad alto rischio di recidiva.

La chemioterapia sistemica da utilizzarsi nell'impiego in adiuvante è stata da sempre identificata con il tipo di trattamento più efficace negli stadi avanzati. Negli ultimi anni la chemioterapia di combinazione con carboplatino e paclitaxel si è imposta come terapia antitumorale sistemica standard nel trattamento del tumore epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato. Tale scelta si è basata sull'osservata superiorità dell'associazione cisplatino+paclitaxel nei confronti dell'associazione cisplatino+ciclofosfamide^{5, 6} e nell'equivalenza di attività tra carboplatino e cisplatino⁷, a fronte di un migliore profilo di tossicità dell'associazione con carboplatino. Secondo questi dati l'associazione carboplatino+paclitaxel è oggi considerata il trattamento più opportuno nella terapia adiuvante postchirurgica degli stadi precoci del carcinoma dell'ovaio ad alto rischio di recidiva.

Quale sia la durata appropriata di tale trattamento è ancora tema di dibattito scientifico e di studio. La durata standard del trattamento chemioterapico di prima linea nelle forme in stadio avanzato è correntemente considerata essere di 6 cicli⁸.

Nel trattamento adiuvante delle forme in stadio iniziale la durata del trattamento non è definita. Gli studi nordamericani ed europei presi in considerazione hanno impiegato

il cisplatino o un suo analogo, singolo o in associazione con altri farmaci attivi, per una durata minima di 3-4 cicli fino a un massimo di 6 cicli. Recentemente il gruppo nordamericano del Gynecologic Oncology Group (GOG) ha presentato i dati relativi a uno studio clinico controllato disegnato proprio per definire la durata ottimale del trattamento chemioterapico adiuvante (3 *vs* 6 cicli di carboplatino+paclitaxel). Nonostante lo studio abbia dimostrato una riduzione del rischio di recidiva più alta nel gruppo trattato più a lungo (27% paragonato al 19% del gruppo trattato con 3 cicli), tale differenza non è risultata statisticamente significativa permettendo ai ricercatori d'oltreoceano di concludere che l'aggiunta di ulteriori 3 cicli di carboplatino+paclitaxel non influenza significativamente la percentuale di recidiva di malattia, a fronte di un'osservata maggiore tossicità nel gruppo trattato più a lungo⁹.

Ancora più dibattuto è il problema relativo all'opportunità di trattare immediatamente tutte le pazienti ad alto rischio oppure trattare al momento dell'eventuale recidiva. Tale scelta permetterebbe infatti di evitare alla maggior parte di queste pazienti un trattamento non necessario (poiché non recidiveranno), evitando loro una tossicità significativa. Contemporaneamente è preoccupazione dei clinici che sia offerto alle pazienti un trattamento che non alteri le loro possibilità di sopravvivenza globale.

La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e il British Medical Research Council con i collaboratori dell'International Collaborative Ovarian Neoplasm I hanno recentemente presentato i risultati di due studi clinici controllati paralleli (denominati ACTION e ICON 1), disegnati allo scopo di chiarire se e quali differenze potessero esserci tra un trattamento chemioterapico adiuvante (contenente platino) postchirurgico immediato e lo stesso tipo di terapia "ritardata" al momento dell'eventuale diagnosi di recidiva della malattia. I risultati di tali studi (pubblicati sia in analisi congiunta sia singolarmente) hanno dimostrato sia una migliorata sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni nel gruppo trattato "immediatamente" (76% *vs* 65%, *p* 0,001), sia una migliorata sopravvivenza globale a 5 anni (82% *vs* 74%, *p* 0,008)¹⁰. Tali vantaggi (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da recidiva) si mantengono statisticamente significativi nel gruppo di pazienti arruolate nello studio ICON 1¹¹, mentre per le pazienti arruolate nello studio ACTION¹² la differenza in termini di sopravvivenza globale non è risultata peggiore nel gruppo trattato al momento della recidiva (85% *vs* 80%, *p* 0,1). E' però importante rilevare che per quest'ultimo (ACTION) l'analisi condotta stratificando le pazienti in base alla condotta chirurgica (stadiazione ottimale *vs* stadiazione subottimale) permette di osservare una significativa influenza sulla sopravvivenza della performance chirurgica di stadiazione. Infatti, le pazienti che avevano ricevuto una stadiazione incompleta sono state caratterizzate da probabilità di sopravvivenza globale nettamente inferiori se trattate al momento della recidiva (75% *vs* 84%, *p* 0,03). Di contro le pazienti stadiate in modo completo (ottimale) hanno dimostrato percentuali di sopravvivenza simili se trattate immediatamente o al momento della recidiva. Lo studio

ACTION suggerisce quindi che alle pazienti sottoposte a stadiazione completa/ottimale possa essere offerta l'opzione di un trattamento chemioterapico "ritardato" al momento dell'eventuale recidiva senza che siano compromesse le loro probabilità di sopravvivenza globale. In conclusione, questi due studi randomizzati sono i primi che documentano il vantaggio significativo della chemioterapia adiuvante contenente platino nel tumore epiteliale dell'ovaio confinato alla/e gonade/i in presenza di fattori di rischio.

Conclusioni

→ Tre o quattro cicli di chemioterapia contenente platino sembrano essere il trattamento standard postchirurgico delle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva. Idealmente, comunque, a tutte le pazienti con tali caratteristiche cliniche dovrebbe essere offerta l'opportunità di essere arruolate in uno studio clinico controllato che miri a identificare la migliore terapia adiuvante postchirurgica.

Raccomandazioni

- A** tutte le donne affette da tumore maligno epiteliale dell'ovaio devono essere sottoposte a una chirurgia "adeguata", che permetta non solo la completa asportazione della neoplasia macroscopicamente evidente, ma che consenta di ottenere informazioni anatomo-chirurgiche dettagliate (grado di differenziazione tumorale, tipo istologico, eventuale presenza di crescita extracapsulare o rottura intra o perioperatoria della capsula, eventuale presenza di ascite o di citologia positiva per cellule tumorali maligne, eventuale presenza di aderenze tenaci, che richiedano la lisi con strumento tagliente) che hanno dimostrato un significato predittivo, vale a dire informazioni utili alla selezione delle pazienti che possono beneficiare di uno specifico trattamento⁴.
- B** le donne affette da neoplasia epiteliale maligna dell'ovaio allo stadio FIGO Ia e Ib e istologia "favorevole" (istotipi non a cellule chiare bene o moderatamente differenziati) non sembrano beneficiare di alcuna terapia adiuvante postchirurgica. In tale gruppo di pazienti, infatti, la sopravvivenza libera da malattia è così alta dopo sola chirurgia (>90% a 6 anni) da non rendere necessaria l'adozione di un trattamento adiuvante¹³.
- B** donne affette da neoplasie allo stadio FIGO Ia e Ib e istologia "sfavorevole" (istotipi scarsamente differenziati o a cellule chiare), stadio Ic e stadio II, sembrano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante postchirurgico contenente platino. Quale sia il trattamento adiuvante ottimale per questo gruppo di pazienti ad alto rischio di recidiva (all'incirca del 25-45%) è comunque tuttora oggetto di discussione.

Bibliografia

1. Young RC et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I-lia high risk) ovarian cancer – GOG # 95 abst 1376 proc ASCO 1999; 18: 358a.
2. Bolis G et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (P32). GICOG Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 1995; 6: 887-93.
3. Vergote IB et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy. Cancer 1993; 71: 2250-60.
4. Fox H et al. Report of the International Gynecological Cancer Society (IGCS). Workshop on minimal standards of treatment in ovarian cancer, 2002.
5. McGuire WP et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1-6.
6. Piccart MJ et al. Randomised intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year result. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 699-708.
7. Alberts DS et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III-IV ovarian cancer. J Clin Oncol 1992; 10: 683-85.
8. Bertelsen K et al. How long should first-line chemotherapy continue? Ann Oncol 1999; 10 (Suppl 1): 17-20.
9. Bell J et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a gynecologic oncology group study. The Annual Meeting on Women's Cancer - 34th SGO Annual Meeting, New Orleans 2003; Abst #1.
10. Trimbos JB et al (International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm). International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Canc Inst 2003; 95: 105-12.
11. Colombo N et al (International Collaborative Ovarian Neoplasm collaborators, ICON) International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Canc Inst 2003; 95: 125-32.
12. Trimbos JB et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Adjuvant Chemotherapy on Ovarian Neoplasm Trial. J Natl Canc Inst 2003; 95: 113-25.
13. Young RC et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. N. Engl J Med 1990; 322: 1021-27.

Capitolo 7. La chemioterapia degli stadi avanzati

Introduzione

Una chemioterapia sistemica che segua un'adeguata procedura chirurgica rappresenta lo standard terapeutico del trattamento di prima linea del carcinoma ovarico allo stadio avanzato.

Nonostante gli schemi terapeutici possano variare da un clinico all'altro, e certamente variano tra clinici di diverse nazioni, in ogni parte del mondo la chemioterapia è basata su due premesse fondamentali, che sono supportate da studi clinici controllati (livello I):

- il platino deve rappresentare il cardine del trattamento e deve essere somministrato a dosi adeguate
- cisplatino e carboplatino sono egualmente efficaci.

Maggiori controversie riguardano l'utilizzo del platino come agente singolo o in combinazione e, nell'ultimo caso, quali siano i partners più appropriati e in quale schedula debbano essere utilizzati (sequenza *vs* combinazione *vs* prima linea seguita da consolidamento).

Le informazioni più attendibili per rispondere a queste domande derivano da studi clinici randomizzati e da metanalisi sistematiche.

Prove scientifiche

Platino agente singolo *vs* combinazione

Agli inizi degli anni novanta l'Advanced Ovarian Cancer Trialists Group (AOCTG) ha pubblicato cinque metanalisi condotte incorporando dati individuali di circa 10.000 pazienti da 45 studi randomizzati¹. I risultati sono stati aggiornati nel 1998² e possono essere così sintetizzati:

- una chemioterapia a base di platino è superiore a una chemioterapia senza platino in termini di sopravvivenza;
- le combinazioni con platino sono superiori all'agente singolo platino quando questo viene somministrato alle dosi di 50 mg/mq;
- non c'è nessuna differenza in termini di efficacia tra cisplatino e carboplatino, somministrati sia come agenti singoli sia in combinazione.

Altre due metanalisi hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo delle antracicline: la pri-

ma³ ha incluso sei studi clinici randomizzati che avevano paragonato la combinazione cisplatino+ciclofosfamide (CP) verso la combinazione cisplatino+ciclofosfamide+adriamicina (CAP) e ha dimostrato che lo schema CAP è in grado di produrre un maggior numero di risposte e una sopravvivenza più lunga rispetto al CP, determinando un miglioramento della sopravvivenza a 2 e 5 anni del 6% (dal 50% al 56% e dal 20% al 26%). La seconda metanalisi ha incluso schemi vari contenenti antraciclina e ha confermato il loro vantaggio rispetto agli schemi senza antraciclina⁴.

Nonostante questi risultati, che sembrerebbero indicare un vantaggio nell'utilizzo dell'antraciclina in prima linea, un successivo studio prospettico randomizzato, ICON 2, non ha confermato la superiorità del regime CAP rispetto al carboplatino in monochemioterapia⁵. In questo studio, che ha reclutato 1.526 pazienti, il carboplatino veniva somministrato alle dosi calcolate secondo la formula di Calvert con una target AUC 6: la dose ottimale veniva quindi individualmente determinata sulla base della funzionalità renale. Nessuna differenza è stata riscontrata rispetto alle pazienti trattate con CAP sia in termini di sopravvivenza libera da progressione sia in termini di sopravvivenza globale e quindi gli autori concludono che l'uso del carboplatino in monochemioterapia con AUC 6 rappresenta un'accettabile alternativa al regime di combinazione CAP per il trattamento iniziale delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato.

Il ruolo dei taxani

Finora sono stati completati quattro studi randomizzati che confrontano la combinazione paclitaxel-platino (PT) con un braccio di controllo contenente platino^{6, 7, 8, 9}. In due di questi studi è stata dimostrata una differenza significativa nei risultati in favore della combinazione PT rispetto a un braccio di controllo costituito da CP. In contrasto, la combinazione PT non è stata in grado di migliorare né la sopravvivenza globale né la sopravvivenza libera da malattia nei confronti di un braccio di controllo costituito da un agente singolo cisplatino (GOG 132) o carboplatino o CAP (ICON 3).

Il primo a essere pubblicato è stato lo studio GOG 111, in cui veniva confrontato l'allora combinazione standard cisplatino(75 mg/mq)+ciclofosfamide(600 mg/mq) con la stessa dose di cisplatino in associazione a paclitaxel alla dose di 135 mg/mq in infusione di 24 ore in pazienti con adenocarcinoma ovarico allo stadio III-IV e residuo tumorale postchirurgico subottimale. Questo studio ha dimostrato un miglioramento di 12 mesi nella sopravvivenza per le pazienti che avevano ricevuto PT. Uno studio successivo (OV 10) condotto dalla European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), dal National Cancer Institute of Canada (NCIC), dal Cancer Treatment Group (CTG) Scottish Group e dal Nordic Gynecological Cancer Study Group (NOCOVA) ha confermato il vantaggio dello schema PT rispetto alla combinazione CP. In questo secondo studio la popolazione era più ampia e includeva anche pazienti con stadi

iniziali e residuo tumorale postchirurgico ottimale. Inoltre il paclitaxel veniva somministrato a dosi più alte (175 mg/mq) e in infusione di 3 ore: questa schedula ha causato però una neurotossicità grave in alcune pazienti.

La pubblicazione degli altri due studi ha creato qualche confusione perché i loro risultati non erano in accordo con la (sino ad allora) ferma credenza che la combinazione PT fosse superiore ai regimi non contenenti paclitaxel. In entrambi gli studi la sopravvivenza nel gruppo trattato con PT (GOG 132: sopravvivenza mediana 26,3 mesi) o carboplatino+paclitaxel (ICON 3: sopravvivenza mediana 36,1 mesi) era esattamente identica rispetto a quella delle pazienti trattate con l'agente singolo cisplatino (GOG 132: sopravvivenza mediana 30 mesi) o carboplatino o CAP (ICON 3: sopravvivenza mediana 35,4).

Un dibattito acceso è seguito alla pubblicazione dello studio ICON 3, che ha cercato di riconciliare queste osservazioni con quelle dei due studi precedenti. Diverse spiegazioni sono state avanzate:

- l'alto *crossover* a paclitaxel nelle pazienti del braccio di controllo degli studi GOG 132 e ICON 3;
- l'utilizzo di carboplatino al posto di cisplatino nel braccio sperimentale dell'ICON 3;
- la differente popolazione considerata (solo stadi avanzati rispetto a stadi avanzati e iniziali);
- il differente braccio di controllo (CP *vs* cisplatino o carboplatino o CAP).

L'estensione del *crossover* può in parte giustificare i risultati del GOG 132, ma non quelli dell'ICON 3, dove la percentuale di *crossover* è stata molto bassa. L'utilizzo del carboplatino al posto del cisplatino è ampiamente giustificato dai risultati di studi successivi che hanno dimostrato l'equivalenza in termini di efficacia dello schema carboplatino+paclitaxel rispetto alla combinazione PT^{10, 11, 12} e pertanto non può essere addotto a spiegazione dei risultati discordanti tra i diversi studi. La popolazione differiva tra i quattro studi, ma era simile nei due studi del GOG, di cui uno ha dato risultati positivi e l'altro negativi e analogamente era simile nello studio OV 10 e ICON 3, anch'essi con risultati discordanti. Infine rimane la teoria del diverso braccio di controllo. La combinazione CP è stata per anni considerata trattamento standard, nonostante la mancanza di studi comparativi con numero sufficiente di pazienti che ne dimostrassero la superiorità rispetto a dosi adeguate di platino in monochemioterapia. Inoltre i risultati delle due metaanalisi precedentemente citate avevano dimostrato un vantaggio per la combinazione CAP, ma non per la combinazione CP rispetto all'agente singolo platino. Nello studio ICON 3 venivano consentiti due bracci di controllo, CAP o carboplatino: questa scelta era legata al fatto che i risultati maturi dell'ICON 2 non erano ancora disponibili e pertanto si consentiva al clinico di decidere quale schema utilizzare, purché questo venisse dichiarato prima della randomizzazione. I risultati definitivi dell'ICON 2 hanno confermato la validità di questa strategia avendo dimostrato l'equivalenza di efficacia dei due trattamenti.

In una recente pubblicazione, Sandercock ha condotto una metanalisi con i dati individuali delle pazienti reclutate nei quattro studi sopra citati, con l'intento di chiarire il ruolo del paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico allo stadio avanzato¹³. Il risultato di questa metanalisi mostra un beneficio per il braccio PT, che è inferiore a quello atteso sulla base dei dati del GOG 111, ma comunque statisticamente significativo. Tuttavia, gli autori mettono in evidenza che esiste una chiara eterogeneità statistica tra questi risultati e quindi esistono prove forti che questi studi non forniscono risposte alla stessa domanda. La sua analisi statistica suggerisce come unica spiegazione dell'eterogeneità dei dati la differenza tra i bracci di controllo.

Sebbene possa sembrare difficile spiegare l'inferiorità dello schema CP rispetto all'agente singolo platino, e se vogliamo escludere la possibilità di un'interazione negativa tra cisplatino e ciclofosfamide, si potrebbe ipotizzare che il contributo maggiore della ciclofosfamide sia stato nei confronti della tossicità del regime e abbia pertanto causato eccessivi ritardi o riduzioni di dosi di trattamento. Nonostante non ci siano prove che una dose-intensità alta possa migliorare la sopravvivenza, l'aggiunta della ciclofosfamide potrebbe aver determinato un'eccessiva riduzione della dose di cisplatino, al di sotto del minimo standard. E' quindi possibile che l'effetto positivo del paclitaxel, probabilmente inferiore a quello originariamente sperato, sia emerso nei confronti di un braccio di controllo subottimale, ma non si sia potuto evidenziare nei confronti di un braccio di controllo adeguato.

Nella successiva generazione di studi clinici controllati l'associazione carboplatino+paclitaxel è stata adottata come braccio standard, indicando che questa combinazione è considerata *de facto* il regime standard nella comunità scientifica.

La terapia intraperitoneale

L'interesse nei confronti di una terapia intraperitoneale nasce dal concetto di un potenziale vantaggio per l'aumento della dose-intensità e dal fatto che la malattia è confinata nella cavità intraperitoneale per la maggior parte della sua storia naturale. E' stato dimostrato un chiaro vantaggio farmacocinetico per la somministrazione intraperitoneale di cisplatino, carboplatino e paclitaxel, che consente di ottenere una concentrazione peritoneale di farmaco 20 volte superiore per cisplatino e carboplatino e sino a 1.000 volte superiore per il paclitaxel rispetto alla concentrazione plasmatica. Dopo numerose fasi I e II, negli ultimi anni sono comparsi i risultati di studi clinici controllati nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico.

Al momento attuale due studi clinici sono stati pubblicati e uno presentato in forma di abstract: tutti e tre gli studi sembrano dimostrare un vantaggio per la somministrazione intraperitoneale rispetto alla somministrazione sistemica nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma ovarico allo stadio avanzato, con residuo tumorale ottimale dopo chirurgia^{14, 15, 16}. Tuttavia, l'utilizzo della chemioterapia intraperitoneale non è

entrato nella pratica clinica quotidiana, probabilmente in relazione agli effetti collaterali osservati in alcuni di questi studi.

I risultati del primo studio¹⁴, che confrontava l'associazione cisplatino intraperitoneale+ciclofosfamide endovena verso CP endovena sono stati pubblicati in concomitanza con i risultati del GOG 111 che, come sopra esposto, acclamavano come nuovo standard terapeutico l'associazione PT. Per tale motivo risultava difficile interpretare il vantaggio di sopravvivenza determinato dal braccio intraperitoneale nei confronti di un braccio di controllo inadeguato.

Il secondo studio¹⁵ aveva un disegno particolare in quanto il braccio standard era costituito da PT e il braccio sperimentale da 2 cicli di carboplatino a dosi medio-alte (AUC 9) seguiti da 4 cicli di cisplatino intraperitoneale+paclitaxel endovena. Anche in questo caso, il vantaggio *borderline* di sopravvivenza osservato poteva essere attribuito non solo alla somministrazione intraperitoneale ma anche alla più alta dose-intensità di platino utilizzata. Inoltre, la tossicità del braccio sperimentale si è dimostrata particolarmente severa e ha portato gli autori a concludere che non sarebbe appropriato applicare questo regime nella pratica clinica quotidiana.

Il terzo studio¹⁶ ha confrontato il nuovo standard PT con un regime in cui il paclitaxel veniva somministrato per via sia intraperitoneale sia endovenosa e il cisplatino solo per via intraperitoneale. Dati preliminari hanno dimostrato un vantaggio nella sopravvivenza libera da progressione per il braccio sperimentale, ma non sono ancora disponibili dati sulla sopravvivenza globale. Anche in questo caso la tossicità del trattamento intraperitoneale è stata considerevole. Quindi l'obiettivo attuale sarebbe di trovare un regime intraperitoneale che confermi la maggior efficacia, ma abbia una tossicità accettabile.

Conclusioni

- La chemioterapia con platino associato o meno al paclitaxel è superiore a tutte le altre forme di chemioterapia (livello I).
- La combinazione platino-ciclofosfamide è inferiore alla combinazione platino-paclitaxel (livello I).
- Nessuno dei regimi intraperitoneali utilizzati nei tre studi sino a ora pubblicati può essere considerato uno standard terapeutico appropriato (livello I).

Raccomandazioni

- A Tutte le pazienti con carcinoma ovarico allo stadio avanzato devono ricevere una chemioterapia postoperatoria.**
- B Quando possibile è preferibile inserire la paziente in uno studio clinico controllato.**

B L'associazione carboplatino+paclitaxel rappresenta *de facto* lo standard terapeutico per tutte le organizzazioni di ricerca ed è il braccio di controllo di tutti gli studi clinici randomizzati attualmente in corso.

A I di fuori di studi clinici controllati:

A Il platino rimane il farmaco cardine nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato.

B Il platino deve essere dato a dosi adeguate; ogni combinazione che determina una riduzione della dose può tradursi in una minore efficacia.

A Il carboplatino può sostituire il cisplatino senza abrogazione dell'attività ed è di fatto preferibile per il migliore profilo di tossicità.

B L'associazione cisplatino+ciclofosfamida deve essere abbandonata perchè potenzialmente meno efficace.

A Il paclitaxel in monochemioterapia è meno efficace del platino agente singolo e non deve essere utilizzato in monochemioterapia in prima linea.

A Sia l'associazione carboplatino+paclitaxel sia il carboplatino somministrato con AUC 5-6 possono essere considerate valide terapie di prima linea. La scelta tra le due terapie si basa su considerazioni che vanno oltre le prove derivanti dagli studi clinici randomizzati e includono risorse locali o associazione storica con gruppi di ricerca. Non ultimo, un'adeguata informazione della paziente sui possibili vantaggi terapeutici e gli effetti collaterali delle due strategie deve guidare la scelta terapeutica definitiva.

Bibliografia

1. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group: Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991 303: 884-93.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomised trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Br J Cancer* 1998; 78: 1479-87.
3. Ovarian Cancer Meta-analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668-74.
4. A'Hern RP et al. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 726-32.
5. The ICON collaborators. ICON 2: randomised trial of single agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998; 352: 1571-76.
6. Mc Guire WP et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
7. Piccart MJ et al. Randomised intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclopho-

- sphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year result. *J Natl Cancer I* 2000; 92: 699-708.
8. Muggia FM et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-15.
 9. The ICON collaborators. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomized trials. *Lancet* 2002; 360: 505-15.
 10. Du Bois A et al. Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a.
 11. Ozols RF et al. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (carbo)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a.
 12. Neijt JP et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
 13. Sandercock J et al. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. *Br J Cancer* 2002; 87: 815-24.
 14. Alberts DS et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclofosfamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclofosfamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-55.
 15. Markman M et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-07.
 16. Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 201.

Capitolo 8. *Follow up* e trattamento della recidiva

Follow up

Il follow up delle pazienti trattate per carcinoma ovarico ha il duplice scopo di verifica dello stato di malattia e di valutazione di eventuali complicanze dei trattamenti.

La ripresa di malattia interessa prevalentemente la sierosa peritoneale e il retroperitoneo: la sede e la sintomatologia, in genere tardiva, rendono difficile una diagnosi precoce.

Non vi sono studi clinici controllati che definiscano un comportamento standard in questo ambito.

Esperienze cliniche

Nella pratica corrente il controllo periodico in una paziente affetta da carcinoma epiteliale dell'ovaio, sottoposta a trattamento chirurgico e chemioterapico di prima linea, con assenza clinica di malattia, comprende: anamnesi patologica prossima, esame obiettivo generale, esame obiettivo pelvico, dosaggio del Ca125.

La rivalutazione di tali pazienti avviene ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, in relazione alla più frequente ripresa della malattia in questo periodo, e quindi ogni 6 mesi per almeno 10 anni¹.

L'esame obiettivo retto-vaginale è importante in quanto permette di diagnosticare una recidiva in sede pelvica, presente in più del 60% dei casi di ripresa di malattia.

L'incremento del Ca125 costituisce il primo indicatore di recidiva in circa il 70% delle pazienti e può anticipare l'evidenza clinica con una mediana di 4 mesi. Un valore negativo di Ca125 non esclude la ripresa di malattia.

La combinazione di Ca125, esame clinico generale e visita ginecologica permette di identificare il 90% delle pazienti affette da recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio².

Non vi è accordo sulla necessità di un trattamento in presenza di rialzo del Ca125 e in assenza di evidenza clinica di malattia; non esiste infatti dimostrazione che un trattamento così precoce sia di qualche vantaggio sulla sopravvivenza in pazienti candidate a una terapia palliativa³.

E' in corso uno studio (MRC OV 05/EORTC 55955) volto a valutare, in termini di sopravvivenza, intervallo libero e qualità di vita, il beneficio di un trattamento chemioterapico basato sul Ca125 in confronto a un trattamento effettuato al momento della verifica clinica della recidiva.

Indagini radiologiche effettuate di routine non hanno dimostrato miglioramenti nella diagnosi di ripresa di malattia; quindi è consigliabile un impiego individualizzato.

In particolare indagini strumentali ecotomografiche e tomografia assiale computerizzata non possono sostituire in alcun modo l'esame clinico e la visita ginecologica, in relazione all'alta percentuale di ripresa pelvica con *imaging* negativo. Ecografia, TC, RM e PET possono invece essere d'aiuto in termini di approfondimento diagnostico nel momento in cui vi sia un sospetto clinico o un incremento del Ca125 o evidenza di malattia localizzata⁴⁻⁶.

Conclusioni

- Donne affette da tumore epiteliale maligno dell'ovaio dovrebbero seguire un programma di *follow up* clinico e dosaggio del Ca125.
- Non vi sono prove che esami strumentali non mirati siano di qualche beneficio per la paziente.

Raccomandazioni

- **In attesa di prove emergenti da studi clinici controllati in corso, il trattamento della recidiva esclusivamente in relazione all'aumento del Ca125 non può essere considerato uno standard, ma deve essere discusso con la paziente.**

Trattamento della recidiva

Il trattamento alla recidiva è spesso un trattamento palliativo e la scelta della terapia deve tenere in considerazione: la probabilità di ottenere una risposta, la tossicità residua della precedente chemioterapia, la valutazione del grado di palliazione, in relazione all'entità dei sintomi e la qualità di vita.

Prove scientifiche

L'intervallo libero da malattia dopo il trattamento chemioterapico di prima linea è il più importante fattore predittivo di risposta a una seconda linea⁷.

Pazienti in progressione durante la prima linea chemioterapica (platino-refrattarie) o con recidiva precoce, intervallo libero di malattia inferiore a 6 mesi (platino-resistenti), devono essere considerate possibili candidate a trial clinici controllati di fase I e II o a trat-

tamento con farmaci non cross-resistenti (risposta del 12-32%): etoposide orale, paclitaxel settimanale, doxorubicina liposomiale, epirubicina, topotecan, H-M-melamina, gemcitabina, ifosfamida, docetaxel, irinotecan, vinorelbina, oxaliplatino, ormonoterapia con tamoxifene⁸.

Pazienti con recidiva tardiva, intervallo libero di malattia superiore a 6 mesi (platino-sensibili), possono essere trattate ancora con un regime contenente platino con alta probabilità di risposta (27%-72%) soprattutto nelle recidive oltre 24 mesi⁷.

Vi sono prove che l'associazione platino-paclitaxel sia superiore in termini di sopravvivenza a un trattamento a base di platino senza paclitaxel nelle pazienti che presentano recidiva dopo almeno sei mesi di intervallo libero da terapia⁹.

Non vi sono altre prove in letteratura che la polichemioterapia sia superiore alla monochemioterapia con platino per quanto riguarda la sopravvivenza¹⁰; associazioni contenenti platino si sono dimostrate superiori al paclitaxel in monochemioterapia¹¹.

Anche l'attività di altri chemioterapici diversi dal platino è maggiore in termini di intervallo libero da progressione in pazienti con malattia platino sensibile. In questo ambito esistono prove di una superiorità, per quanto riguarda la sopravvivenza, di un trattamento con doxorubicina liposomiale rispetto a topotecan¹².

Altri approcci terapeutici, quali la chemioterapia ad alte dosi e la chemioterapia endoperitoneale, devono ancora essere indagati nell'ambito di studi clinici controllati.

Ulteriori progressioni di malattia hanno possibilità di risposta al trattamento chemioterapico di breve durata nel 15% dei casi.

Un trattamento ormonale, nonostante la limitata efficacia terapeutica complessivamente riassumibile in circa un 10% di risposte, può costituire una opzione terapeutica.

Sebbene il ruolo della citoriduzione secondaria sia ancora controverso, alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato come la chirurgia di seconda istanza possa migliorare la sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma ovarico recidivo, specie se l'intervallo di tempo trascorso tra il primo trattamento della malattia e la comparsa della recidiva è stato lungo.

Pazienti con malattia ricorrente a livello addominale e pelvico dopo terapia primaria possono quindi essere in alcuni casi candidate a una citoriduzione secondaria.

Condizioni permettenti per una chirurgia con intenti curativi sono: neoplasia sensibile al platino con intervallo libero da malattia maggiore di 12 mesi, chirurgia citoriduttiva ottimale di prima istanza, malattia localizzata, assenza di ascite, buone condizioni generali e la possibilità di iniziare nel periodo postoperatorio un trattamento chemioterapico di seconda linea.

Le pazienti nelle quali si ottiene, con una chirurgia citoriduttiva secondaria, un tumore residuo assente hanno un significativo incremento di sopravvivenza rispetto a coloro che non hanno avuto una resezione completa¹³⁻¹⁷.

In alcuni casi, quando il tumore non è asportabile, la chirurgia può avere un ruolo pal-

liativo. Infatti, pur essendo incapace di fronteggiare l'evoluzione della malattia, può servire a migliorare temporaneamente le condizioni e la qualità di vita della paziente. Talvolta viene impiegata in condizioni d'urgenza in caso di occlusioni intestinali, emorragie acute, dolore non controllabile con terapia medica, eccetera.

In circa il 25% delle pazienti con neoplasia ovarica si svilupperà un'ostruzione intestinale nella fase terminale della malattia. In alcuni casi potrà rendersi necessaria una chirurgia di palliazione della sintomatologia occlusiva con possibilità di resezioni intestinali ed enterostomie.

In presenza di un'occlusione ileale deve essere considerata la possibilità di una terapia farmacologica sintomatica comprendente analgesici, antispastici, antiemetici, cortisonici, analoghi della somatostatina e decompressione gastrica o eventualmente di gastrostomia.

La chirurgia palliativa dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con adeguata aspettativa di vita.

Esistono dati limitati, ma significativi, sulle possibilità palliative del trattamento radioterapico in casi selezionati di malattia localizzata alla pelvi, al retroperitoneo e in sedi extra addominali in particolare linfonodi inguinali, mediastinici, sovraclaveari e metastasi encefaliche.

Nelle pazienti affette da recidiva di carcinoma dell'ovaio, e in particolare per coloro che hanno avuto un breve intervallo libero da malattia, il trattamento non può che essere concepito come palliazione e le opzioni terapeutiche dovranno essere discusse con la paziente. Si sottolinea come risposta e sopravvivenza potrebbero non essere obiettivi pertinenti in questo tipo di pazienti.

Conclusioni

- Non esiste un trattamento standard consigliabile per le pazienti con malattia platino-resistente/refrattaria.
- Le pazienti con malattia platino-sensibile possono beneficiare di un ritrattamento con platino e paclitaxel.
- Esiste la possibilità di una chirurgia citoriduttiva con intenti curativi in casi selezionati.

Raccomandazioni

- **Si auspica l'inserimento delle pazienti, in particolare con malattia platino-resistente/refrattaria, nell'ambito di studi clinici controllati.**

Bibliografia

1. Vaidya AP et al. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 401-12.
2. Rustin GJS et al. Tumor markers. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl4): 71-77.
3. Markman M. Follow-up of the asymptomatic patient with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S134-37.
4. Prayer L et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 626-32.
5. Zimny M et al. [Fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 310-15.
6. Cho SM et al. Usefulness of FDG PET for the assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 391-95.
7. Markman M et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-93.
8. Salmon E et al. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decision. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 519-27.
9. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO_OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
10. Bolis G. et al. Carboplatin alone vs carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 3-9.
11. Colombo N et al. Paclitaxel vs CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) in recurrent platinum sensitive ovarian cancer: a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 279a.
12. Gordon AN et al. Overall survival advantage for Pegylated liposomal doxorubicin compared to topotecan in recurrent epithelial ovarian cancer *Proc Europ Cancer Conference* 2003.
13. Morris M et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 334-38.
14. Segna RA et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 434-39.
15. Selman AE et al. Secondary cytoreductive surgery in the patient with recurrent ovarian cancer is often beneficial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 335-41.
16. Fiorentino MV et al. Randomized study of redbulking in epithelial ovarian cancer. *Proc ASCO* 1993; 12: A854.
17. Pecorelli S et al. Follow-up after primary therapy: management of the symptomatic patient - surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S138-42.

Capitolo 9. *Counseling* delle donne con tumore ovarico

Impatto psicologico della diagnosi tumorale

L'impatto con la malattia genera una sensazione di invasione e un vissuto di morte anticipatorio. E' come un'esperienza di micro-lutto nel proprio corpo, come se una parte di questo morisse. E ciò sembra ancora più evidente quando si è sottoposti a un intervento chirurgico che ne asporta delle parti.

All'inizio la ferita è difficile da rimarginare. Prevale il rifiuto e la paura di vivere può sopraffare il desiderio di guarire.

Ogni forma neoplastica ha specifiche risonanze a livello psicologico. E' indubbio che il tumore ginecologico colpisce profondamente la donna nella sua identità femminile.

Molto diversa è la qualità delle reazioni delle donne alla malattia, che non dipendono solo dalla natura di questa; vi sono anche reazioni soggettive legate alla storia di ognuna e alla fase della sua vita. Il tumore ginecologico colpisce più frequentemente le donne sopra i 50 anni, ma può essere diagnosticato a ogni età. E la reazione è diversa se si tratta di donne giovani all'inizio della loro vita adulta, di donne nel pieno della loro esistenza o nella fase di trasformazione della menopausa o infine in una fase più avanzata della vita.

E' evidente che la malattia è un evento che mette alla prova sia le risorse personali interne sia la qualità delle relazioni e che mette a confronto con gli aspetti irrisolti della personalità e con le fantasie che investono il corpo e le sue risorse vitali.

Curando la malattia tumorale che colpisce gli organi genitali e riproduttivi femminili, il medico si trova ad affrontare un versante psicologico specifico, sollecitato anche dall'invasività che le cure, nonostante i progressi, mantengono. Le donne sanno che possono essere sottoposte a cure faticose, a volte senza avere la certezza della loro efficacia. L'insicurezza per quanto riguarda la guarigione persiste e suscita un sentimento di precarietà e di vulnerabilità, che permane a lungo anche dopo la fine dei trattamenti.

Lo psicologo ha l'opportunità di affiancare il chirurgo affrontando le reazioni psicologiche specifiche. La relazione della donna con il *team* oncologico e la comprensione e il supporto di quest'ultimo sono elementi cruciali per il processo decisionale relativo alle terapie, il ricovero e l'adesione ai trattamenti.

Reazioni specifiche

I temi complessi e specifici di questo ambito oncologico sono dovuti al fatto che la malattia coinvolge l'apparato genitale, e cioè la sede della funzione riproduttiva.

In molti casi, negli stadi iniziali il tumore ovarico produce pochi sintomi fisici, tanto che tuttora viene diagnosticato spesso in fase avanzata, quando diventa sintomatico. I sintomi fisici vengono spesso sottovalutati dalle donne stesse, a causa della frequenza con la quale possono comparire in altri contesti. Per esempio, un lieve dolore nella zona addominale può essere facilmente scambiato per un disturbo intestinale o per un dolore di tipo mestruale e causare un ritardo diagnostico che può compromettere gravemente la prognosi.

I cambiamenti fisici

Il trattamento del carcinoma ovarico prevede di solito un intervento chirurgico iniziale seguito da un trattamento chemioterapico e/o radioterapico. La perdita della funzionalità ovarica è spesso una delle conseguenze delle terapie. Le donne in fase premenopausale, e in particolare quelle molto giovani, devono affrontare la scomparsa delle mestruazioni, quindi un passaggio forzato e rapido alla menopausa, e la necessità di rinunciare a una maternità forse desiderata, magari non ancora realizzata¹.

La diagnosi e la frustrazione dei desideri vitali si presentano come una minaccia alla quale non sono preparate. E ciò può generare un profondo vissuto di crisi emotiva, un trauma accompagnato da un sentimento di irrealtà.

In questo contesto, sono prevedibili delle reazioni depressive e/o ansiose più o meno profonde.

La donna è costretta ad affrontare uno o più cambiamenti e ha bisogno di un'attenzione particolare, che faciliti l'adattamento a essi.

Le pazienti temono di perdere ogni attrattiva, di non essere più donne, di non essere più amate, di vedere che il loro partner non regge la situazione, di restare sole.

Durante i trattamenti, sia chemioterapici sia radioterapici, devono convivere con la stanchezza, l'affaticabilità, i disturbi fisici dovuti agli effetti collaterali dei trattamenti, che peggiorano in maniera importante la qualità della vita.

La perdita dei capelli, frequente effetto collaterale della terapia, viene spesso vissuto come un micro-trauma, in un contesto in cui la donna è già vulnerabile solamente a causa dell'impatto psicologico della diagnosi. Non ha ancora elaborato la diagnosi e già deve affrontare tanti cambiamenti e tanti disturbi.

La stanchezza fisica associata alle reazioni depressive, prevedibili in tale contesto, influenza notevolmente la sua capacità di fronteggiare gli stress continui e ripetuti ai quali sarà soggetta durante il decorso della malattia.

Le donne che devono affrontare un intervento molto invasivo e magari mutilante, come per esempio una colostomia e/o un'urostomia (che sia continente o meno) o un'eviscerazione pelvica totale, sperimentano cambiamenti corporei molto profondi, che han-

no conseguenze psicologiche notevoli. Ci vuole molto tempo per elaborare psicologicamente e integrare nella propria vita tali cambiamenti.

I disturbi della sessualità

La comparsa di problemi psicosessuali dopo una diagnosi tumorale, durante i trattamenti e dopo la fine dei trattamenti è frequente nei pazienti oncologici. Il calo del desiderio, la modificazione delle reazioni fisiche e le difficoltà di comunicazione all'interno della coppia sono comuni.

Le donne che affrontano una diagnosi di tumore ginecologico sono a maggior ragione più vulnerabili.

Il trattamento chirurgico del carcinoma ovarico e le terapie oncologiche hanno dato un grosso contributo al miglioramento della sua prognosi.

Alcuni studi sembrano tuttavia indicare che le donne con un cancro alle ovaie hanno una frequenza di rapporti sessuali ridotta, una diminuzione del desiderio, un aumento della dispareunia e importanti problemi di immagine corporea¹.

Sentire compromessa l'integrità o il funzionamento del proprio corpo suscita un'inevitabile crisi emotiva e una crisi a livello dell'identità. Il partner stesso ha bisogno di tempo e di adeguato sostegno per fronteggiare insieme alla sua compagna questi cambiamenti.

Il calo o la scomparsa totale del desiderio sessuale, una modifica in senso negativo della risposta sessuale (fase dell'eccitamento, fase dell'orgasmo), un deterioramento della relazione con il proprio corpo e delle relazioni intime sono eventi frequenti, che determinano una riduzione dell'attività sessuale fino all'astinenza totale.

Per di più, i pregiudizi e la stigmatizzazione associati al cancro influenzano ancora oggi la sessualità vissuta dalle pazienti e dai loro partner². La paura di una possibile trasmissione del cancro attraverso i rapporti, il timore di eventuali effetti negativi dell'attività sessuale sull'efficacia dei trattamenti, la convinzione che l'insorgenza del cancro possa essere legata a determinati comportamenti sessuali, sono argomenti che emergono nel corso dei colloqui con le pazienti³.

Molte donne fanno fatica a percepirsi sessualmente attraenti, a percepire la propria sessualità e la propria vitalità dopo tali interventi e dopo l'evento-cancro stesso.

Confrontando donne affette da carcinoma della mammella, da carcinoma ginecologico e donne sane, si è trovato che l'82% di quelle con carcinoma ginecologico ha una cattiva immagine corporea, contro il 38% delle donne sane e, sorprendentemente, il 31% delle donne con carcinoma della mammella⁴.

La donna deve integrare i cambiamenti, riscoprire il rapporto con il proprio corpo e ricostruire la propria autostima. Deve imparare a vivere nuovamente il corpo come fonte di

possibile piacere. Ciò richiede tempo e impegno e l'aiuto a percepire il più possibile la propria vitalità, a dispetto i cambiamenti fisici.

Sia da parte delle pazienti sia da parte del personale curante si osserva una grande difficoltà ad affrontare l'argomento. La propensione a mantenere la discrezione su questi temi da parte delle pazienti collude spesso con la tendenza dei medici a focalizzare il discorso solo sugli aspetti somatici della malattia⁵.

Il supporto del *team* medico e psicologico ha tuttavia un ruolo fondamentale per quanto riguarda l'informazione. La donna ha bisogno di essere informata il più possibile sugli aiuti di tipo farmacologico e psicologico che possono sostenerla nell'affrontare gli eventuali problemi legati alla sfera sessuale.

Una particolare attenzione va dedicata alle donne più giovani, che passano da uno stato premenopausale allo stato di menopausa in maniera precipitosa e traumatica.

A differenza delle donne colpite da cancro al seno per le quali esistono da anni numerose associazioni che si occupano di offrire un sostegno psicoeducazionale e psicoterapeutico, le donne colpite da un tumore ginecologico non hanno a disposizione tali risorse e possono quindi essere considerate più a rischio di isolamento sociale.

L'obiettivo delle terapie psicologiche

L'obiettivo primario delle terapie psicologiche in oncologia è quello di capire la reazione individuale all'evento malattia e aiutare i pazienti e le loro famiglie ad adattarsi ai cambiamenti di vita che esso comporta, con la minore sofferenza possibile.

Gli obiettivi delle terapie psicologiche sono:

- contenere lo stato di sofferenza psichica incoraggiando i pazienti a verbalizzare pensieri e sentimenti legati alla malattia e ai trattamenti e aiutandoli a esplorare i propri vissuti emotivi;
- aiutare i pazienti a sviluppare atteggiamenti e comportamenti adattativi, restituendo loro il senso di controllo personale sulla propria vita;
- favorire la comunicazione tra pazienti, staff medico e famiglie, favorendo la soluzione di problemi pratici connessi con il trattamento della malattia;
- restituire ai pazienti e alle loro famiglie il senso del futuro.

Si tratta di aiutare i pazienti ad affrontare ed elaborare la problematica legata all'incertezza della guarigione e alla paura delle recidive.

Conclusioni

→ La presenza dello psicologo nel *team* curante offre la possibilità di operare un lavoro integrato che tenga conto dei bisogni complessivi della donna, migliorando le possibilità di ripresa psicofisica.

Raccomandazioni

- **Anche il più ridotto cambiamento fisico richiede all'individuo tempo e sforzo per elaborare e adattarsi. E' importante che il team curante infermieristico e medicochirurgico, esposto da anni e anni alla pratica clinica e alla cura di questi problemi, continui a essere sensibile al vissuto e al significato personale che le singole pazienti attribuiscono anche ai cambiamenti di minore entità.**
- **Per quanto riguarda le donne in età fertile che possono preservare la loro capacità riproduttiva, è importante sostenerle, se lo desiderano, nella loro capacità progettuale relativa al desiderio di maternità, fornendo al momento opportuno le adeguate informazioni.**
- **Per quanto riguarda i problemi psicosessuali, le donne hanno bisogno di essere informate il più possibile sugli aiuti di tipo farmacologico e psicologico che possono aiutarle ad affrontare le eventuali difficoltà legate alla sfera sessuale. Le terapie mediche possono aiutare la donna a ritrovare la possibilità di vivere il rapporto sessuale in maniera più piacevole se vi sono disturbi di tipo fisico. E' la prima tappa verso la riconquista di una sessualità soddisfacente¹. Un counseling di coppia sarebbe auspicabile per affrontare questi temi, in particolare quando le pazienti lo ritengono necessario. In molti casi il ruolo del partner è cruciale¹. Va ascoltato, informato e rassicurato. E' importante sottolineare che per molte donne la ripresa della sessualità dopo la fine dei trattamenti è un processo molto graduale.**
- **Per quanto riguarda le donne che devono affrontare interventi molto invasivi e mutilanti la possibilità di incontrare sistematicamente il team psicologico per un intervento di counseling è auspicabile¹. Il trattamento è breve, della durata di 3 o 4 sessioni, e prevede almeno un colloquio preoperatorio, per aiutare la paziente a prepararsi psicologicamente all'intervento, e altri colloqui nel periodo postoperatorio, per consentirle di affrontare il ricovero e facilitarne il processo di adattamento alla nuova situazione.**
- **Sarebbe auspicabile offrire la possibilità di ulteriori colloqui, dopo la dimissione, durante i trattamenti adiuvanti o dopo la fine dei trattamenti, per favorire il recupero psicologico e l'integrazione dei cambiamenti fisici.**

Bibliografia

1. Auchinloss SS et al. Gynecologic Cancer. In: Holland JC (ed) Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press, 1998.
2. Schover LR. Sexual Dysfunction. In Holland JC (ed) Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press, 1998.
3. Donahue VC et al. Sexual rehabilitation of gynecologic cancer patients. *Obstet Gynecol* 1977; 49:118-21.
4. Andersen BL et al. Sexual functioning among breast cancer, gynecologic cancer and healthy women. *J Counsel Clin Psychol* 1985; 53: 25-32.
5. Auchinloss SS. Sexual dysfunction in cancer patients: issues in evaluation and treatment. In: Holland JC and Rowland JH (eds) *Handbook of Psycho-Oncology*, New York: Oxford University Press, 1989.

Tutti i documenti prodotti dal Programma sono consultabili nel sito internet
<http://www.pnlg.it>. In esso sono anche consultabili le versioni semplificate delle linee guida
per la cittadinanza

Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Programma nazionale per le linee guida (PNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del Programma nazionale per le linee guida, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS) e dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) con i compiti specifici di:

- *produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;*
- *renderle facilmente accessibili;*
- *seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;*
- *valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.*

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.